

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959 / 59.

N°

178

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Catherine TCHONROUTSKY née WEISZ

le 19 Janvier 1930 à OZD (Hongrie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL EXISTE-T-IL ?
ETUDE CRITIQUE A PROPOS DE 22 CAS DE RESECTION
CUNEIFORME DES OVAIRES

Travail de la Clinique Obstétricale de la Maternité
de PORT-ROYAL (Professeur J. VARANGOT).

Président de Thèse : Jacques VARANGOT, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Catherine TCHOROUTSKY née WEISZ

le 19 Janvier 1930 à OZD (Hongrie)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL EXISTE-T-IL ?
ETUDE CRITIQUE A PROPOS DE 22 CAS DE RESECTION
CONECTORIE DES OVAIRES

Travail de la Clinique Obstétricale de la Maternité
de PORT-ROYAL (Professeur J. VARANGOT).

Président de Thèse : Jacques VARANGOT, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152008_0045

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN, BENARD, BROCC, BULLIARD, CADENAT, CHABROL, CHAMPY, CHEVELLIER, DEBRE, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD, HEUYER, LANTUEJOL, LAROCHE, LAUBRY, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MONOD, MOREAU, MULON, OLIVIER, RICHEL, STROHL, TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET, Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE.

I. -- PROFESSEURS

Anatomie	CORDIER G.
Anatomie (chaire à titre personnel)	DELMAS A.
Anatomie pathologique	DELARUE J.
Anesthésiologie	BAUMANN (J.
Bactériologie	FASQUELLE R.
Biochimie médicale	JAYLE M.F.
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	FAUVERT R.
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD J.
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON H.
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN A.
Cliniques chirurgicales : Beaujon	SICARD A.
Cochin	QUENU J.
Hôtel-Dieu	MENEGAUX G.
Saint-Antoine	GOSSET J.
Salpêtrière	MOULONGUET P.
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE M.
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	PIERRE D'AUBIGNE R.
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY J.
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT J.
Clinique génétique médicale (Enfants Malades) ...	LAMY M.
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO P.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS R.
Clinique des maladies des enfants (Enf. Malades).	CATHALA J.
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bernard).	MOLLARET P.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY J.
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER J.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL G.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE T.
Cliniques médicales Broussais	GENNES (L. de)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON L.
Hôtel-Dieu	BARIETY M.
Lariboisière	SOULIE P.
Pitié	DREYFUS G.
Saint-Antoine	KOURILSKY R.

Anatomie pathologique (suite)	BUSSER F. GUYGOU Ch. ORCEL L. PAILLAS J.
Anesthésiologie	VOURCH G.
Bactériologie	NEVOT A. Pr s. ch. BARBIER P. CHRISTOL D. TOURNIER P.
Biochimie médicale	DESERREZ P. Pr s. ch. POLONOSKI J. m. conf. SCHAPIRA G. m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE F., m. conf.
Carcinologie	DENOIX P. LEATHE G.
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT B.
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD G.
Embryologie	TUCHMANN-DUPIESSIS H.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER G. DAUSSET J.
Histologie	COUJARD R., Pr s. ch. MAROIS M. RACADOT J.
Hydrologie	CORNET A.
Hygiène	BOYER J., Pr s. ch. CORRE-HURST (fme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN R. DUPONT V.
Médecine Légale	DEROBERT L. Pr s. ch. HADENGUE A. FOURNIER E. GUENIOT M.
Médecine du Travail	ALBAHARY C.
Neuro-chirurgie	DAVID H.
Neurologie	LHERMITTE F.
Obstétrique	GRANJON A. HERVET E. LE LORIER G. MORIN P. MUSSET R. ROBEY M. THOYER-ROZAT J.
Ophtalmologie	BREGIAT P. SARAUx H.
Orthopédie	JUDET R. RAMADIER J.
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN J.
Parasitologie	BRUMPT L.C., Pr s. ch. CHABAUD A.
Pathologie chirurgicale	BARCAT J. BINET J.P. CAUCHOIX J. CHATELIN C.L. DUBOST Ch. DUBOST Cl. FAUREL J.

Pathologie chirurgicale (suite)	FLABEAU F. GERMAIN A. LAURENCE G. agr. per. LORTAT-JACOB J.L. LOYGUE J. MERCADIER PERROTIN J. ROBERT H. THOLLRET G.
Pathologie exotique	SCHNEIDER J.
Pathologie expérimentale	CROSNIER J. HARTMANN L. LOEPER J. MAURICE J. PLAS F. RICHEL G.
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE H. BOUR H. BOUVIER J. BOUVRAIN Y. BRICAIRE H. BRISAUD H. BROCARD H. BUGE A. CASTAIGNE P. m.conf. CATINAT J. CONTAMIN F. COURY C. FREZAL J. HOUSSET E. LAROCHÉ Cl. LESOBRE R. MACREZ C. NICK J. PEQUIGNOT H. m.conf. ROYER P. WOLFFRUM R.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH R. MARDE R. MOZZICOMACCI P. POLONOVSKI C. ROSSIER A.
Pharmacologie	LEVY (ille J.) Pr.s.ch. BOISSIER J. LECHAT P.
Physiologie	PARROT J., Pr s. ch. DEJOURS P.
Physique médicale	GOUGEROT L. m.conf.
Pneumophtisiologie	KREIS B.
Psychiatrie	PICHOT P.
Psychiatrie infantile	DUCHÉ D.
Rhumatologie	DELBARRE F.

Stomatologie	CERNE P. CHAPUT (1 ^{ère} A)m.c.agr. GRELLET M.
Thérapeutique	CHASSAGNE P. LAFOTTE M.
Urologie	QUENU L.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, A TITRE PERMANENT.

Clinique Chirurgicale	ABOULKER P. AETELINE A. HUGUIER J. LEGER L. OLIVIER C. PADOVANI P. POILLEUX F. ROUX M. VERNE J.M.
Clinique Médicale	HAGUENAU J. Pr.s. ch. BOUDIN G. CONTE M. DOLART A. FILLIEZ P. PERRAULT M. RAIBERT P. THIMERY S. TURIAT J.
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
Clinique obstétricale	GRASSET J. LEPAGE F. MAYER M. MERGER R. RAVIN J.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES P. OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LADURO R.
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE R.
Clinique psychiatrique	BARUK H.
Clinique urologique	KUSS R.

IV.- PROFESSEURS DETACHEES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES :

Bactériologie	HAUDUROY P., Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI J. Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté : M. MENA J.
Secrétaires : Mme BEURLAND H. Mlles CHAINTREUIL G., HURE A.

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque : M.Dr HAHN A.
Conservateurs : Mlles DUMATRE P., GOICHON A.M.
Bibliothécaires : Mme COMET J., Mlles LAURENT H., LE NOIR G.,
QUIEVREUX E.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

A mon Mari

A mes Amis.

A mon Maître et Président de Thèse,

M. le Professeur Jacques VARANGOT

qui a inspiré ce travail,
en témoignage de reconnaissance pour
les marques de sollicitude qu'il
n'a cessé de me témoigner.

A mes Maîtres,

les Professeurs Georges MENEGAUX et Pierre MOULONGUET,

qui ont dirigé mon apprentissage
des gestes et des techniques de
la chirurgie générale.

A mes Maîtres,

le Professeur Agrégé François LEPAGE et le Professeur Agrégé Maurice ROBEY,

qui m'ont initiée au métier de
gynécologue-accoucheur avec une
inlassable bienveillance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

EXTERNAT :

- 1950 I. le Professeur Jean PATEL
1951 I. le Professeur GILBERT-DREYFUS
1952 II. le Professeur Raymond GARCIN
II. le Docteur J.A. LIEVRE.

EXTERNAT EN PREMIER :

- 1955 II. le Professeur Agrégé LESOIRE
1954 II. le Docteur ESCALIER

INTERNAT :

- 1955 I. le Professeur Agrégé Maurice ROBEY
1956 II. le Professeur Pierre BROCC
II. le Professeur Georges MENEGAUX
1957 II. le Professeur Jacques VARANGOT
1958 I. le Professeur Agrégé François LEPAGE
II. le Professeur Pierre BOULONGUET.

A Messieurs les Professeurs Agrégés :

A. GRANJON

J. LOYGUE

J. THOYER-ROZAT

A M. le Docteur BLOCH-MICHEL

Médecin des Hôpitaux.

A Messieurs Claude FRILEUX,

César NARDI

Chirurgiens des Hôpitaux.

A M. le Docteur R. GIRAUD

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs M. CHARTIER, M. CHIRIE, M. COURTOIS-SUFFIT,

M. GARBAY, J. LAPRESLE, M. OURY, M. ZARA,

Assistants des Hôpitaux.

A MM. les Docteurs G. PLAUX et L. LEMERRE.

Ce travail n'a été possible qu'avec la collaboration des Laboratoires de Biochimie, d'Anatomie Pathologie et de Cytologie de la Clinique Obstétricale de la Maternité de Port-Royal (Service du Professeur J. VARANGOT).

Nous remercions particulièrement :

Madame A. SEEMAN

Mme le Docteur L. CEDARD

M. le Docteur S. VASSY

Mme le Docteur V. NUOVO.

LE SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL EXISTE-T-IL ?

ETUDE CRITIQUE A PROPOS DE 22 CAS DE RESECTION

CUNEIFORME DES OVAIRES

Une aménorrhée totale, une hypertrichose accompagnée d'obésité, une stérilité persistante, de gros ovaires perçus à l'examen clinique et qu'une laparotomie montre volumineux et recouverts par une coque blanche, épaisse et fibreuse, une guérison spectaculaire des troubles menstruels, voire même une grossesse, obtenus rapidement par une résection cunéiforme du parenchyme ovarien : il n'est personne qui devant un pareil cas marquerait quelque hésitation à le ranger sous l'étiquette nosographique de "Syndrome de STEIN-LEVENTHAL."

Mais rares sont les observations où tous les éléments de ce syndrome sont réunis avec une indiscutable netteté. Même dans la publication princeps des héros éponymes de cette maladie, on est frappé par l'opposition qui existe parfois entre la discrétion ou la banalité des manifestations cliniques, l'inconstance des trouvailles anatomiques, le silence des résultats des explorations fonctionnelles hormonales, et la merveilleuse guérison obtenue par une intervention dont l'issue satisfait plus l'amour-propre du thérapeute que la rigueur intellectuelle du pathogéniste.

Une observation particulièrement typique a conduit notre Maître, Monsieur VARANGOT, à nous demander de faire une revue critique de la littérature pour essayer de préciser les limites de ce syndrome, tout en recherchant s'il n'était pas possible de guérir par une résection cunéiforme certains troubles ovariens dont les essais de traitement par les hormones sexuelles avaient été particulièrement décourageants.

Nous avons très rapidement constaté combien les données de la littérature étaient imprécises, contradictoires, et difficiles à interpréter.

...

Les publications de STEIN lui-même n'échappent pas à ces critiques. De nombreux auteurs ont tenté de circonscrire le sujet en se fixant des limites arbitraires que la pratique journalière de la gynécologie les conduisait à enfreindre aussitôt qu'ils les avaient définies.

Il devint très vite évident que si quelques cas, très rares d'ailleurs, réunissent tous les critères que nous avons rappelés dans notre phrase liminaire, il y avait beaucoup plus de malades qui pouvaient bénéficier d'une résection cunéiforme sans que toutes ces conditions préalables fussent remplies.

Plus les cas se succédaient, plus nous voyions le syndrome de STEIN-LEVENTHAL devenir évanescent, fuyant, impossible à contenir dans des cadres rigides. La clinique ne nous fournissait pas de critères de valeur car elle ne nous apportait pas de signes fonctionnels et physiques dont l'expression fût constante. Il ne fallait pas compter davantage sur le syndrome humoral et même le solide rempart de l'anatomo-pathologie se dérobaît, miné par notre connaissance insuffisante de l'histologie de l'ovaire normal.

Que restait-il alors ?

Guidée par le maigre fil d'Ariane que nous apportait la résection cunéiforme de l'ovaire, nous aboutissons à la situation précaire où nous définissons un syndrome dont les limites anatomo-cliniques étaient fort imprécises et la pathogénie inconnue, par les résultats d'une thérapeutique d'un empirisme un peu inquiétant a priori.

Toutefois, il est d'autres affections où la résection chirurgicale d'un parenchyme hypertrophié a conduit, non moins empiriquement, à de satisfaisantes guérisons tout en ignorant la pathogénie de la maladie elle-même. Le syndrome de BASEDOW en fut un exemple. Cette comparaison paraissait assez rassurante et, bien que nous sachions qu'elle n'était pas la raison, nous avons essayé de reposer le problème à l'envers : le but du présent travail est donc la recherche des malades qui peuvent bénéficier d'une résection cunéiforme de l'ovaire.

...

Nous rapportons 22 cas de malades ayant été soumises à cette intervention et qui présentaient une absence d'ovulation ou des ovulations épisodiques (alors qu'elles étaient à un âge où l'éloignement de la puberté et de la ménopause devait faire escompter des cycles normaux et ovulatoires), des ovaires multikystiques montrant, dans une certaine mesure, des aspects fort comparables entre eux.

Certes, nous ne prétendons pas que la résection cunéiforme était la seule thérapeutique que l'on pouvait opposer à ces troubles. Nous voulons seulement discuter de la légitimité et de l'indication de cette intervention.

Toutefois, comme nous le verrons, le nom de "Syndrome de STEIN-LEVENTHAL" pour désigner ces cas ne nous satisfait pas. D'ailleurs, donner à une affection le nom de son découvreur présumé n'est jamais un très bon signe ; il masque généralement, hormis les cas où il n'est qu'une ellipse commode, de grandes incertitudes sur sa pathogénie ou sa physiopathologie.

Comme le terme de STEIN-LEVENTHAL nous paraît représenter pour les différents auteurs qui l'ont employé, des substrats fort divers, mieux valait se dispenser de l'utiliser et recourir à des termes dont nous fussions sûrs. Aussi proposons-nous le vocable de "syndrome anovulatoire de l'ovaire polykystique", sans préjuger de son autonomie, de son unité et de ses causes.

Nous ne voudrions pas qu'on nous accusât de tenir sur les fonts baptismaux de la nosographie un inutile nouveau-né. Depuis Guillaume d'OCKHAM nous savons qu'il est inutile de multiplier les créatures de l'esprit "præter necessitatem" mais c'est justement la nécessité qui nous y a contrainte. Nécessité qui n'est pas purement verbale de limiter à chaque instant notre sujet à des cas comparables entre eux.

|||||

HISTORIQUE.

Malgré l'essor remarquable de l'endocrinologie, certains troubles fonctionnels gynécologiques résistent encore de nos jours à l'hormonothérapie. Bien que nous possédions une gamme étendue d'hormones pures, certains gynécologues en sont revenus, depuis quelques années, à une intervention très ancienne et bien empirique : la résection cunéiforme des ovaires.

Elle fut en effet décrite pour la première fois en 1895 par WALDO ; puis reprise en 1911 par HENKEL, et couramment pratiquée au début de ce siècle par un grand nombre d'auteurs, dont l'énumération serait fastidieuse.

Cette intervention était assez répandue, puisque VOLKMAN en 1927 en rapporte 544 cas ! Mais elle était uniquement utilisée pour le traitement des métrorragies.

Et - rendons à César ce qui appartient à César - ce ne sont pas STEIN et LEVENTHAL mais bien ISERUCH KOSMACK (1) et LESSNOÏ (1929) qui pour la première fois l'appliquèrent au traitement des aménorrhées.

En 1935, STEIN et LEVENTHAL rapportèrent les guérisons obtenues après résection cunéiforme dans 8 cas d'aménorrhée chez des femmes porteuses de gros ovaires polykystiques. L'aménorrhée s'accompagnait - inconstamment d'ailleurs - de stérilité, d'hirsutisme, d'obésité et d'atrophie utérine.

Les travaux de STEIN et LEVENTHAL furent négligés, et repris seulement vers les années 1950, probablement lorsqu'on se fut aperçu que les hormones sexuelles ne répondaient pas à tous les espoirs qu'on avait fondés sur elles.

Les manifestations cliniques qu'avaient décrites STEIN et LEVENTHAL furent alors érigées à la dignité de syndrome, et nombreuses furent les publications sur ce sujet, tant aux Etats-Unis (INGERSOLL et Mac DERMOTT, LEAKER, SIEGLER, KLINEFELTER, HAAS et RILEY, GREENBLATT, JONES, etc.) qu'en Europe (BERGMAN, PLATE, DUTOIT, PHILIPP et STANGE, STAEMMLER, FEHER et coll. NETTER, BRET, MAYER, HAMOU, GODEFROY, ROLAN, SERMENT et RUE, etc...) Actuellement plus de 1.000 cas ont été publiés.

Certains le considèrent comme très rare (STEIN lui-même, INGERSOLL, NETTER, KLINEFELTER) : guère plus de 2 ou 3 par an dans une clientèle gynécologique habituelle.

(1) KOSMACK (1913) et ISERUCH (1926).

La plupart des auteurs d'outre-Atlantique considèrent ovaires polykystiques et syndrome de STEIN-LEVENTHAL comme synonymes.

En France, on a cependant gardé, dans le cadre des ovaires polykystiques, une individualité à l'ovarite scléro-kystique.

Or, malgré 100 ans d'observations, les travaux sont à ce point contradictoires qu'aucune synthèse n'est possible, et l'on est toujours à se demander si l'ovaire polykystique est ou non une formation pathologique, s'il existe ou non différentes formes anatomo-cliniques.

CHEREAU et ROKITANSKY les observèrent pour la première fois au milieu du siècle dernier ; puis les écoles allemande (BULLUS 1880 ; HEGAR 1886 : Die kleincystische degeneration) et française (FORGUE et MASSABUAU, 1910 : l'ovaire à petits kystes) en donnèrent des descriptions détaillées.

Depuis, la question est périodiquement à l'ordre du jour, mais non élucidée, et compliquée encore par des discussions terminologiques. De temps à autre paraissent encore, avec statistiques à l'appui, des publications qui déniaient toute nature pathologique aux ovaires polykystiques (DUEREUIL, VARA et coll., SOLTERS.)

Par ailleurs, avant STEIN et LEVENTHAL, différents auteurs avaient mentionné l'existence d'ovaires géants : KLEBS (1876), BARTEL et HERRMANN (1911) décrivirent de tels ovaires, accompagnant un syndrome clinique fait d'aménorrhée et de stérilité, cependant que FAUVET (1939) les constata chez des sujets apparemment normaux.

Les bases du syndrome de STEIN-LEVENTHAL sont donc bien faibles puisqu'elles reposent uniquement (en dehors des troubles fonctionnels) sur les modifications ovariennes.

La recherche de troubles hormonaux n'a pas été plus concluante : depuis qu'en 1950 INGERSOLL et Mac DERMOTT ont pratiqué des dosages hormonaux, bientôt suivis par d'autres, aucun trouble biochimique ni biologique constant n'a pu être mis en évidence.

Il est pourtant troublant de constater dans certains cas une hyperandrogénie associée : celle-ci peut théoriquement être d'origine soit cortico-surrénale soit ovarienne. Or, si les hyperandrogénies surrénales sont admises et bien étudiées, l'existence d'une hyperandrogénie d'origine ovarienne est encore hypothétique.

Les recherches les plus récentes portent sur l'emploi de la cortisone dans les troubles des règles, et sur les rapports qui existent entre le syndrome de STEIN-LEVENTHAL et l'hypercorticisme surrénal. Mais l'interprétation des résultats obtenus, les décisions thérapeutiques qui en découlent, ne sont pas encore codifiées.

Pour nous résumer, les principaux problèmes qui se posent à l'heure actuelle à propos du syndrome de STEIN-LEVENTHAL sont les suivants :

- mérite-t-il une autonomie ?
- quelle est sa place dans le cadre général de l'ovaire polykystique ?
- quelle est la part de la surrénale et de l'ovaire dans les manifestations d'hyperandrogénie ?

ETUDE CLINIQUE ET HORMONALE DU SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL

Quelles sont les femmes qui peuvent bénéficier d'une résection cunéiforme de l'ovaire ?

Ce sont en général des femmes entre 20 et 30 ans qui se plaignent de troubles des règles, qui n'ont pas d'atrophie génitale et qui, parfois, ont de gros ovaires.

La date des premières règles a été normale, mais souvent un peu retardée vers 14-16 ans. Les règles ont pu être parfaitement régulières au début, mais le plus souvent elles sont d'emblée survenues tous les 2 ou 3 mois seulement.

Progressivement, les règles s'espacent de plus en plus pour faire place à une aménorrhée. Plus souvent peut-être, c'est une spanioménorrhée qui s'aggrave au cours des ans et les règles n'apparaissent plus que 2 ou 3 fois par an.

Plus rarement il s'agit soit d'une aménorrhée primaire (PHILIPP et STANGE 1954 - STANGE et STAELHILLER 1957), soit de métrorragies entrecoupées de périodes d'anénorrhée (INGERSOLL et McDermott, REYCRAFT, FITZGERALD, BISHOP, MAYER, STANGE).

Dans quelques cas, les métrorragies se rencontrent en début de vie génitale, nécessitant un ou plusieurs curetages, puis s'installe une spanioménorrhée, enfin une aménorrhée.

La stérilité primaire est de règle. Parfois cependant une grossesse a pu survenir.

Ces femmes sont souvent hirsutes. Le plus souvent l'hirsutisme est modéré, mais peut dans certains cas être extrêmement important. STEIN l'a remarqué dans 50 % des cas.

Il existe exceptionnellement des modifications de la voix ou une hypertrophie clitoridienne.

Une légère obésité a été également signalée dans 50 % des cas, mais on a insisté récemment sur le fait qu'elle n'est pas plus fréquente que dans l'ensemble de la population féminine de cet âge.

Parfois encore s'associent des douleurs abdominales, des troubles psychiques, de la frigidité ou des céphalées.

Les seins sont parfois atrophiques, mais il n'existe pas d'atrophie des organes génitaux externes. La vulve et le vagin sont normaux, témoins d'une imprégnation oestrogénique à peu près normale. L'utérus est, soit de taille normale, soit un peu petit.

Pour STEIN, KLINFELTER, INGERSOLL et Mac DERMOTT, HAAS et RILEY, NEPPER, il est indispensable pour porter l'indication opératoire de mettre en évidence deux gros ovaires, durs, mobiles, indolores. Pour d'autres : BERGMAN, BUXTON, PLATE, PHILIPP et STANGE; ces constatations sont importantes mais non indispensables.

S'ils ne sont pas retrouvés par l'examen clinique, la gynécographie déjà préconisée par STEIN dans sa publication princeps, ou depuis quelques années la coelioscopie, permet d'affirmer l'augmentation de volume des ovaires.

Fait fondamental, il n'y a pas d'ovulation, ou, plus exactement, l'ovulation peut se produire, mais de façon tout à fait épisodique et fortuite.

La courbe thermique montre l'absence de décalage, témoignant ainsi, comme les frottis, les biopsies d'endomètre, de l'absence d'ovulation, même lorsque des règles apparemment normales surviennent en fin de courbe thermique.

En conclusion, il s'agit de femmes jeunes, qui ont des troubles des règles, parfois un hirsutisme et de gros ovaires, et qui n'ont pas d'ovulation.

Nous passerons maintenant en revue les renseignements que le laboratoire peut nous fournir.

Les frottis vaginaux et la biopsie d'endomètre montrent simplement qu'il existe une certaine imprégnation oestrogénique permanente.

L'aspect des frottis , témoin d'un effet oestrogénique moyen, rappelle tout au long du cycle celui que l'on rencontre normalement lors de la deuxième semaine d'un cycle menstruel normal. On remarque cependant parfois une image d'hypoestrogénie.

Selon PHILIPP et STANGE, l'imprégnation oestrogénique est plus forte en cas de métrorragies. Notons également que HEURTIN dans sa thèse en 1957 trouve une cytolysé sur tous les frottis de ses 6 cas.

La glaire cervicale est diminuée. La Spinnbarkeit est de 1 ou 2 cm, sans variation cyclique.

L'endomètre revêt, dans la grande majorité des cas, un type prolifératif, mais la prolifération est assez discrète. Donc, pas d'atrophie, pas d'hyperplasie, pas d'image de sécrétion.

Certes, de nombreuses fois, l'étude de l'endomètre n'a pas été pratiquée. De plus, les prélèvements n'ont pas été répétés. Il est certainement difficile de faire des prélèvements en phase pré-menstruelle chez des femmes spanioménorrhéiques, aussi certains ont-ils proposé des prélèvements le premier jour des règles.

Il n'en reste pas moins que ces images d'endomètre en prolifération concordent avec l'étude de la courbe thermique et des frottis.

Il semble donc exister un certain degré d'imprégnation oestrogénique normale. Cependant, des faits discordants peuvent être signalés.

1°) On peut noter en effet une atrophie de l'endomètre, et PHILIPP et STANGE le trouvent surtout dans les aménorrhées primaires.

2°) On peut également trouver un endomètre hyperplasique, voire même une hyperplasie glandulo-kystique, ne s'accompagnant pas forcément de métrorragies (PLATE).

3°) Ce qui est plus curieux, ce sont les observations où la biopsie d'endomètre a montré une image de sécrétion et où cependant aucun corps jaune n'a été retrouvé sur l'ovaire. Ces cas certes sont exceptionnels, mais n'en ont pas moins un grand intérêt.

Tels sont : les cas rapportés par SHIPPEL, où le prélèvement endométrial et l'ovariectomie ont été faits au cours du même temps opératoire; le cas de STAEHLER.

L'interprétation de ces faits est difficile. On admet généralement que lorsqu'on trouve un endomètre en phase sécrétoire, il y a eu ovulation. D'où vient alors la progestérone qui provoque les transformations sécrétoires de l'endomètre dans ces quelques cas, sans qu'il y ait eu ovulation ?

Il semble logique de penser à une origine thécale, car :

a) dans tous ces cas, on a retrouvé une hyperthécose notable dans les ovaires ;

b) on retrouve des transformations identiques dans l'endomètre, dans quelques cas de tumeur thécale (TWOLEBLY 1946, PATTON et PATTON 1948, BANNER et DOCKERTY 1945).

Existe-t-il un parallélisme entre les images endométriales, d'une part, les signes cliniques et l'évolution d'autre part ?

Aucun parallélisme pour SHIPPEL (1950).

Pour AHUADA et MENDIZABAL (1957) les échecs de la résection cunéiforme sont plus nombreux en cas d'hyperplasie glandulokystique.

Pour PHILIPP et STANGE 1954, l'endomètre serait atrophique en cas d'aménorrhée primaire, prolifératif en cas d'aménorrhée secondaire ou de spanioménorrhée, hyperplasique en cas de métrorragies.

En conclusion, si toutes les images endométriales ont été rencontrées, le plus souvent cependant il existe un endomètre de type prolifératif, concordant avec la courbe thermique et les cycles de frottis.

Les dosages hormonaux.

1°) Les dosages des gonadotrophines

Ils devraient théoriquement nous apprendre si les troubles sont d'origine primitivement ovarienne ou primitivement hypophysaire. Or, il se trouve que les gonadotrophines urinaires sont presque toujours à des taux normaux : si l'affection était primitivement ovarienne, il devrait exister une augmentation des gonadotrophines ; si, au contraire, elle était primitivement hypophysaire, les gonadotrophines devraient être effondrées.

Qu'il nous soit permis de rappeler que le test le plus souvent employé (augmentation de poids de l'utérus de souris impubère) dose un mélange d'activité F.S.H. et L.H. ; il ne peut être d'aucune façon considéré comme spécifique de l'activité F.S.H. Rappelons également que les résultats sont exprimés en unités-souris de F.S.H. par 24 heures et l'on sait à quel point peuvent changer les résultats exprimés en unités-souris.

Les tests qui semblent spécifiques de l'activité F.S.H. ou L.H. ne sont pas d'un usage courant en clinique. Il serait intéressant de les étudier. Encore ne sont-ils pas quantitativement très valables.

C'est INGERSOLL et Mac DERMOTT en 1950 qui, pour la première fois, ont fait une recherche des gonadotrophines urinaires (par la méthode de KLINFELTER, ALBRIDGE et GRISWOLD). L'excrétion de F.S.H. était normale dans les 12 cas.

De nombreux auteurs ont vérifié ces données: BERGMAN (1954), HAAS et RILEY (1955) pour qui un taux très bas de F.S.H. est une contre-indication à la résection cunéiforme, PLATE (1957), CENTARO, CERVINO, ARSALAN, LISSER, HURTIN, GENZEL, SERMENT et RUFF, PERLOFF.

Pour PHILIPP et STANGE (1954), les taux de F.S.H. seraient en moyenne plus bas lorsque les 17-cétostéroïdes sont augmentés ou lorsqu'il existe un hirsutisme important.

2°) L'étude de l'excrétion urinaire des oestrogènes

s'est révélée normale (BERGMAN, PLATE, SERMENT, PERLOFF, ARSALAN, CENTARO et GASPARI). Il est vrai que la détermination des oestrogènes urinaires n'a été pratiquée d'une façon cyclique que par HAAS et RILEY (détermination hebdomadaire), mais ces auteurs ont employé un test biologique (ALLEN et DOISY) qui ne donne pas quantitativement de résultats satisfaisants.

Il serait intéressant d'avoir des études répétées d'après une technique précise et spécifique (comme par exemple celle de BROWNE) qui permettrait en outre une étude de la fraction oestradiol-oestrone et de la fraction oestriol.

3°) Etude du prégnandiol urinaire

L'anovulation s'accompagne d'une excrétion de prégnandiol nulle ou minime, inférieure à 1 mg (correspondant probablement au prégnandiol d'origine surrénale). Or, nous avons été frappée par le fait qu'un certain nombre de cas rapportés comportent une augmentation considérable du prégnandiol urinaire.

En 1952, FISHER et RILEY relatent un tel cas, avec disparition quasi-totale après résection cunéiforme. Il s'agissait d'une jeune femme de 18 ans avec une aménorrhée primaire, une stérilité et un virilisme. Le taux des 17-cétostéroïdes urinaires était normal, l'endomètre était atrophique mais par contre, à deux examens successifs, il existait une augmentation considérable de prégnandiol urinaire à 18 et 20 mg par 24 heures.

La technique employée n'est pas spécifiée, mais est censée doser le prégnandiol libre. L'intervention révéla la présence de deux gros ovaires, et la résection cunéiforme des ovaires n'a pas permis de mettre en évidence de corps jaune sur les coupes.

Deux mois après l'intervention, alors que la malade était bien réglée, le taux de prégnandiol était tombé à 0,36 mg.

DUTOIT rapporte deux cas semblables avec des chiffres de prégnandiol urinaire à 22 mg (méthode de GUTERMAN) chiffre qui tombe à des taux normaux après résection cunéiforme.

Tels sont aussi les cas de LEVENTHAL et COHEN (1951) et MAKOU.

ARSALEK (1957), CENTARO et GASPARRI (1958), LIAGE (1957), trouvent des chiffres normaux (3 ou 4 mg) ou légèrement augmentés. Nous tenons à insister sur un fait : de toute façon, les taux de prégnandiol sont anormalement élevés pour des femmes qui n'ont pas de corps jaune.

Avant de pouvoir conclure, il serait souhaitable d'avoir des dosages avec une méthode spécifique et sensible, telle par exemple que la méthode de KLOPPER, FISCHER, BROWN (1955). En effet, les dosages par la méthode de VENNING et dérivés, donnent des chiffres trop élevés (contamination de glucuronides autres que prégnandiol).

Un tel reproche peut également être fait au procédé de ASTWOOD-TALBOT et dérivés. La méthode chromatographique de DE WATTEVILLE, BORTH et GSELL (1948) est un peu moins spécifique et moins sensible que celle de KLOPPER et collaborateurs.

De plus, on sait que la présence de prégnanetriol en quantité importante fausse les résultats du prégnandioli.

Nous pensons donc que les augmentations trouvées sont dues :

- soit à des dosages insuffisamment spécifiques ;

- soit à la présence de prégnanetriol : il pourrait peut-être alors s'agir dans certains de ces cas d'hypercorticisme (on a récemment décrit des hypercorticismes avec taux normaux de 17-cétostéroïdes et augmentation isolée de prégnanetriol) ;

- soit à une augmentation effective de la progestérone endogène en l'absence de corps jaune, due à une sécrétion de progestérone par les cellules thécales ou de la surrénale (KLOPPER et collaborateurs).

En conclusion, si l'absence ou la présence de quantités minimes de prégnandioli cadre bien avec l'anovulation, la présence de prégnandioli dans les urines n'est pas par elle-même une preuve de la survenue d'une ovulation.

4°) Les 17-cétostéroïdes urinaires neutres totaux

Etant donné la fréquence de l'hirsutisme dans ces syndrônes anovulatoires, il était logique d'étudier l'excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires. Ils ont été en effet constamment recherchés.

Deux conclusions peuvent être tirées :

A) Les 17-cétostéroïdes sont normaux ou légèrement augmentés, mais ne dépassant pas, en règle, 25 mg par 24 heures. Voici quelques chiffres :

INGERSOLL & FEDERHOTT (1950)	9 cas	: 9 fois 17 C.S. normaux ;
BERGLIN (1954).....	5 cas	: 5 fois 17 C.S. normaux ;
HAAS & RILEY (1955)	6 cas	: 5 fois 17 C.S. normaux ;
		1 fois légèrement augmentés.
PLATE (1957).....	77 cas	: 17 C.S. normaux ou
		légèrement augmentés.
PHILIPP & STANGE (1954)....	30 cas	: 17 C.S. normaux.
JAILER & VAN DE WIELE (1954)	30 cas	d'hirsutisme :
		27 fois 17 C.S. normaux,
		3 fois un peu augmentés.

...

...

INGERSOLL & McDERMOTT 1957 : 19 cas : 17 fois 17 C.S. normaux
2 fois légèrement augmentés.
GREENBLATT (1953) 27 cas)
1951 10 cas) 17 C.S. normaux ou
1956 37 cas) légèrement augmentés.

B) Il n'y a aucun rapport entre l'hirsutisme et l'augmentation des 17-cétostéroïdes. Telle femme hirsute a un taux d'élimination normal ; telle autre non hirsute élimine des quantités élevées.

Ceci rejoint les données sur l'hirsutisme en général.

Doit-on tenir compte du taux des 17-cétostéroïdes dans l'indication opératoire ?

a) Pour certains, la résection cunéiforme n'améliore les troubles que lorsque les 17-cétostéroïdes sont normaux (KLINFELTER, INGERSOLL et McDERMOTT).

b) Pour d'autres, la résection cunéiforme peut être suivie de guérison, même lorsqu'il existe une légère élévation des 17-cétostéroïdes.

c) Pour la plupart des auteurs, lorsqu'existe une augmentation des 17-cétostéroïdes, la résection cunéiforme n'est indiquée qu'en cas d'échec du traitement cortisonique.

5°) Fractionnement des 17-cétostéroïdes

Il n'a pas apporté d'éclaircissement notable sur l'étiologie de cette affection, ni sur le mécanisme par lequel la résection cunéiforme apporte une amélioration des signes cliniques.

Pour certains, la chromatographie est normale : VAN de WIELE, JAILLER et collaborateurs (1954), LATARGUE (1957), DUTOIT (1951), LIAGE (1957).

D'autres ont décrit une augmentation des 17-cétostéroïdes : PINCUS (1955), Van de WIELE, JAILLER (1954).

D'autres enfin ont noté une augmentation de la vague IV et V : MATEE (1951), MARSALLEK (1957), CENTARO (1958), NETTER, LIAGE (1957), DUTOIT (1951).

Il nous semble difficile, à l'heure actuelle, d'en conclure que l'affection est d'origine gonadique. On sait en effet que l'androstérone et l'étiocolanolone peuvent aussi bien être d'origine surrénale que gonadique.

6°) Exploration thyroïdienne

Un abaissement du métabolisme de base a été noté à plusieurs reprises ; encore n'était-il pas précisé s'il s'agissait de malades obèses, ce qui enlèverait toute valeur à cette constatation.

Des courbes de fixation d'I₁₃₁, des dosages d'iode protidique n'ont, à notre connaissance, pas été rapportés.

"
" "

En somme, les signes cliniques sont banaux, les troubles hormonaux inconstants. L'anatomie pathologique va-t-elle nous apporter un substratum au syndrome de STEIN-LEVENTHAL ?

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les signes anatomiques que l'on décrit comme caractéristiques du syndrome de STEIN-LEVENTHAL sont :

Macroscopiquement, la présence de :

- deux gros ovaires lisses, globuleux, blancs et durs ;
- entourés d'une coque épaisse ;
- polykystiques.

Microscopiquement :

- une sclérose corticale ;
- l'absence de corps jaune ;
- la présence par contre de nombreux kystes de taille variée
- entourés d'une thèque hyperplasiée à un point tel qu'on a nommé l'affection : hyperthécose ovarienne.

Ajoutons quelques détails :

- La taille des ovaires est de 2 à 4 fois la taille normale ; elle correspond aux $\frac{2}{3}$ ou aux $\frac{3}{4}$ du volume du corps utérin (STEIN) ; des comparaisons imagées (balle de golf, oeuf de poule) sont invoquées, mais peu de mensurations vraies.

- Les ovaires sont globuleux ; ils ont dans d'autres cas gardé leur forme initiale ; d'autres fois ils sont plats (ovaires en huitres), libres dans la cavité abdominale.

- Ils sont blancs ou grisâtres, avec des aires bleutées lorsque les kystes sont vus en transparence.

- Ils sont entourés d'une coque épaisse qui les rend durs à la palpation ; la coque peut ne siéger que par plaques.

- A la coupe, il s'écoule du liquide folliculaire en abondance, et on aperçoit de nombreux kystes de 1 mm à 1,5 cm, rarement plus grands, confinés dans le cortex ; leur nombre est diversement apprécié : 20 à 100 (STEIN), plusieurs douzaines (MEAKER), un minimum de 10 (DUTOIT).

Microscopiquement :

- l'albuginée est épaisse et scléreuse, soit d'une façon régulière, soit par plaques ; les follicules sont alors sous-jacents à l'épaississement de la tunique (DUTOIT) ou à distance.

- le stroma est normal ou présente un certain degré d'hypertrophie et d'œdème ;

- les follicules primordiaux y sont en nombre normal (INGERSOLL & Mac DERMOTT) ou très diminué (PHILIPP & STANGE), voire absents (DUTOIT) ;

- il existe des follicules à tous les stades de leur développement, mais beaucoup sont atrétiques.

La granulosa est normale par endroits (STEIN & COHEN 1939), par endroits elle apparaît comme inactive et montre des transformations dégénératives, la bordure de cellules granuleuses est représentée par une assise de 3 à 5 cellules, accompagnée de changements hyalins de la basale. Parfois aucune cellule granuleuse n'est identifiée.

Un grand nombre de kystes est bordé par une assise relativement épaisse de cellules thécales, même lorsque la granulosa est absente ; lorsque celle-ci est présente, la thèque est plus épaisse qu'elle.

Les cellules thécales sont en règle agrandies, rondes ou polygonales ; leur cytoplasme est eosinophilique ou spongieux, contenant parfois des vacuoles remplis de gouttelettes graisseuses, de taille variable ; les mitoses sont fréquentes, les transformations thécales sont décrites sous le nom de lutéinisation.

De telles cellules peuvent se retrouver en ilots dans le stroma : on parle alors de lutéinisation du stroma.

Par ailleurs, on observe souvent des corpora albicantia.

La question que l'on peut se poser est celle de l'état des cellules sympathicotropes du hile : leur étude a été négligée étant donné que les portions réséquées d'ovaire portent rarement sur le hile.

Ces changements anatomiques sont-ils constants ?

sont-ils pathognomoniques ?

Voilà les problèmes qu'il faut éclaircir.

Ces signes sont-ils constants ?

Non. On a insisté depuis quelques années sur le fait que les ovaires n'étaient pas forcément gros (NETTLER 1954, 1958, SCHOCKAERT 1955, BERGLAN, KUPFFERMAN 1958, GREENBLATT 1958) bien que constamment polykystiques.

La sclérose corticale, signe d'une importance telle qu'on a pu nommer l'affection "collagénose superficielle du cortex ovarien" (GARRY, FIENBERG 1958) n'est pas toujours présente. Qu'il nous soit permis de rappeler que dans sa publication princeps, STEIN lui-même ne l'avait retrouvée que 4 fois sur 8. La même proportion se retrouve chez différents auteurs : 4 fois sur 10 chez DUTOIT, 6 fois sur 15 chez WESTMAN, etc. L'on conçoit mal la vogue du terme "d'ovaires porcelainés" qui a si longtemps prévalu.

Par ailleurs, tous les auteurs rapportent des cas où existe un corps jaune plus ou moins récent. Il est vrai qu'on trouve toujours à son niveau, pour PHILIPP & STANGE, des signes de dégénérescence.

L'hyperthécose, signe actuellement considéré comme fondamental, n'a pas été notée jusqu'en 1950. Auparavant, GEIST et GAINES (1942) avaient décrit une lutéinisation diffuse, rendant les ovaires jaunes à la coupe, mais sans microkystes. Tous les intermédiaires existent, en fait, entre cette image-ci et l'image de microkystes ovariens dont un plus ou moins grand nombre présente plusieurs assises de cellules thécales, les autres étant normaux.

Ces signes sont-ils pathognomoniques ?

Non. En effet, une hyperthécose importante a été signalée dans certains cas de virilisme (DUTOIT 1954, BEATTIE 1952, CULINER et SHIPPEL 1949, FRAENKEL 1943, GEIST et GAINES 1942, ROTTING et Mac GRATH 1943, SHIPPEL 1955) et des modifications analogues au syndrome de STEIN-LEVENTHAL ont été décrites dans la métropathie hémorragique :

SCHRÖDER (1930), ROBINSON (1935), MORRIS et SCULLY (1959) parmi d'autres ont décrit des images ovariennes identiques à celles que nous avons analysées. "L'ovaire est parsemé de petits kystes de la taille d'un noyau de cerise ou d'une noisette. On ne trouve presque jamais de corps jaune récent. La paroi des kystes est bordée par une granulosa en bon état, puis une thèque interne belle et riche en capillaires. Dans quelques cas, la granulosa est dégénérée, tandis qu'il existe une hypertrophie

thécale. Ces modifications ovariennes s'accompagnent d'une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre." (SCHROEDER.)

De même, il n'est que de rappeler la description de FORGUE et MASSABEAU (1910) qui est souvent encore prise comme critère (ROUX, MARCHAL, MOCQUOT, Assises Françaises de Gynécologie de Bordeaux, 1953), pour se convaincre des étroites relations entre ce qui est décrit sous le nom de STEIN-LEVENTHAL, et l'ovarite scléro-kystique :

"Il existe un grand nombre de kystes du volume d'une épingle à celui d'un noyau de cerise ; ce sont des kystes folliculaires. Il est rare d'y trouver un ovule normal. On observe surtout des ovules anormaux. L'ovule perd sa tache germinative, puis sa membrane vitelline. Les parois des kystes sont variables ; tantôt il s'agit de follicules complets, tantôt la paroi du kyste est formée d'une seule rangée de cellules aplaties, mais un grand nombre de follicules montre une hypertrophie de la thèque interne. En règle, il n'existe pas de corps jaune."

Qu'il nous soit permis de rappeler que l'ovarite scléro-kystique (ou toute autre dénomination qu'on a proposée) a disparu de la littérature anglo-saxonne : le terme d'ovaire polykystique est synonyme de syndrome de STEIN-LEVENTHAL.

Sans vouloir nous aventurer sur un terrain trop hasardeux, nous pensons que le nombre de malades étiquetées "ovarite scléro-kystique" pourrait être considérablement réduit si :

1°) celles qui ne souffrent pas mais se plaignent uniquement de troubles des règles changeaient d'étiquette et se prénommaient syndrome de STEIN-LEVENTHAL ou anovulation avec ovaires polykystiques - avec toutes les conséquences thérapeutiques que cela comporte ;

2°) celles qui souffrent bénéficiaient d'une coelioscopie ou d'une laparotomie qui font parfois découvrir, comme l'a montré PALMER, une toute autre lésion : endométriose, périovarite avec salpingite, hydrosalpinx, etc. (Assises Françaises de Gynécologie, Bordeaux 1953, p. 111-114.)

^{en}
Pour/revvenir à notre sujet, c'est dire toutes les corrélations et interdépendances qui existent sur le plan anatomique - mais aussi bien sur le plan clinique - entre ces quatre affections : syndrome anovulatoire, virilisme, maladie de SCHROEDER, ovarite scléro-kystique. Où se trouve la place, sur le plan hormonal, du syndrome de STEIN-LEVENTHAL, entre le virilisme, manifestation d'hyperandrogénie, et la métropathie hémorragique, manifestation d'hyperoestrogénie ?

Mais une autre constatation nous semble mériter l'attention : à savoir que des modifications anatomiques identiques ont été retrouvées chez des femmes parfaitement normales.

STEWART (1930) et FAUVET (1939) ont trouvé des ovaires normaux considérablement augmentés de volume ; VARA et NIEMINEVA (1951) ont trouvé 874 fois sur 12.160 laparotomies (1/14) des ovaires polykystiques ne s'accompagnant que dans 12,5 % des cas de troubles des règles ; sur 740 autopsies, SOMMERS (1956) a trouvé 26 ovaires polykystiques dont la moitié seulement s'accompagnait de troubles cliniques.

Quant à l'hyperthécose, PLATE (1957) la retrouve 9 fois sur 49 femmes témoins, WESTERMAN (1955) 8 fois sur 21.

Où commence donc la pathologie de l'ovaire ?

Qu'on nous permette de souscrire à l'affirmation de DUBREUIL : "Le schéma classique de l'ovaire est notoirement incomplet." Il reste encore beaucoup d'inconnues dans l'histologie de l'ovaire.

Parmi les nombreuses monographies qui ont traité à la question, les études d'ensemble de l'architecture ovarienne manquent totalement, sacrifiées à l'étude de parties spéciales (follicule de DE GRAAF, corps jaune). Nous n'avons guère trouvé que les travaux de DUBREUIL et de ses élèves qui puissent nous apporter quelques éclaircissements. (Encore manquent-ils de données quantitatives, qui nous paraissent essentielles.)

Aussi leur ferons-nous, à propos de quelques points particuliers, de larges extraits :

"Tous les ovaires féminins sont petits ou gros... mais pratiquement pourvus de nombreux follicules, la plupart kystiques ou microkystiques, un grand nombre ne possèdent pas de corps jaune, beaucoup manquent de corpora albicantia." (DUBREUIL, 1940).

Il existe toujours un certain degré de sclérose corticale, tantôt localisée, tantôt étendue, limitée à la zone sous-épithéliale, ou plongeant en profondeur, parfois en nappes à contours indécis vers la zone profonde. Cette sclérose, du type hyalin ou du type conjonctif et fibreux... n'affecte pas sensiblement les fonctions ovariennes. Elle n'est pas la cause obligatoire de follicules kystiques ou atrétiques, car on trouve ceux-ci dans un stroma parfaitement normal.

En dehors des follicules à évolution normale, tous les ovaires contiennent des follicules involutifs. Parmi ceux-ci, les follicules kystiques rentrent, pour DUBREUIL, dans les structures normales de l'ovaire, alors que la plupart des auteurs les rangent dans la pathologie ovarienne.

C'est le grand mérite de DUBREUIL, d'une part de les avoir scrupuleusement décrits, d'autre part d'avoir envisagé la notion de glande thécale dans son ensemble, bien que cette notion ait été auparavant indiquée par ASCHEIM et ZONDEK, mais négligée par la suite.

Ainsi donc, tous les follicules involutifs (que l'on distingue en follicules atrétiques, kystiques et plissés) - sauf ceux qui atteignent les follicules primordiaux - présentent à un moment ou un autre de leur involution, une hypertrophie thécale. Leur durée est parfois très prolongée, surtout dans les follicules kystiques.

Les structures internes (gamète) disparaissent les premières, puis la granulosa qui en début d'atrésie a 4 ou 5 assises cellulaires avec souvent des mitoses, desquame partiellement ou totalement, la thèque persiste le plus souvent intacte ou hyperplasiée.

La glande thécale est donc constituée par la thèque interne du follicule murissant, des follicules en involution, et des écorces thécales des corps progestatifs. Elle constitue la glande oostrogène de la femme.

Par ailleurs, DUBREUIL insiste sur le fait que la lutéinisation du stroma n'existe pas dans l'ovaire féminin : on a pris comme tels des nodules thécaux ou progestatifs provenant de métaplasies folliculaires.

Devant de telles constatations histologiques, devant un état aussi protéiforme de l'ovaire de la femme normale, il est légitime de se demander dans quelle mesure l'ovaire polykystique ou l'hyperthécose représentent des cas pathologiques.

Etant donné qu'il existe dans chaque ovaire normal des follicules kystiques avec plus ou moins d'hyperplasie thécale, seule la notion quantitative (ou peut-être l'histochemie) pourrait nous permettre de conclure de façon précise.

Or, l'ovaire est parmi les tissus de l'organisme, un des rares dont une coupe unique n'est pas représentative de l'ensemble.

Aussi certains ont-ils essayé (TAYLOR, Mc AULEY, ENGLE 1952) de faire une étude quantitative des différents organites de l'ovaire. Cette méthode, pleine de promesses, en est à ses débuts.

Un dernier point mérite discussion : pourrait-on mettre en évidence, au niveau de la thèque, une viciation du métabolisme normal des oestrogènes, dans le sens par exemple d'une sécrétion d'androgènes ?

Nous verrons plus loin que, sur le plan biochimique, cette hypothèse est plausible. SHIPPEL a voulu la démontrer par des signes indirects et, depuis, de nombreux auteurs penchent vers cette explication (PLATE, DUTOIT, etc.)

Le seul point que l'histologie puisse élucider est celui de la vitalité des cellules thécales : sont-elles actives ou en dégénérescence ?

On a voulu arguer de leur surcharge graisseuse pour démontrer qu'elles étaient en période de sécrétion : or, s'il en est ainsi des cellules cortico-surrénales, il n'en est pas de même des cellules progestatives, dont le cytoplasme à la période d'état est homogène, et ne se charge de gouttelettes lipidiques qu'à la phase de dégénérescence. Le fait que des mitoses nombreuses sont observées dans la thèque n'est pas non plus un argument convaincant pour affirmer leur caractère sécrétant.

L'étude du noyau de ces cellules nous paraît l'élément fondamental : vésiculeux et clair lorsque la cellule est active, il est sombre lorsque la cellule est en dégénérescence.

Signalons également que toutes les thèques folliculaires présentent une surcharge graisseuse des cellules thécales, sauf lorsqu'elles sont en involution : la "lutéinisation" des cellules thécales autour justement des follicules en involution, serait donc une constatation tout à fait anormale.

L'histochimie pourrait nous apporter des arguments supplémentaires : à notre connaissance, ceci n'a pas encore été expérimenté. Encore ne pourrait-elle pas nous apprendre avec certitude la nature du stéroïde sécrété.

"
" "

Aussi concluerons-nous de la façon suivante ; il n'existe aucune image constante ni pathognomonique de ce qu'on décrit sous le nom de Syndrôme de STEIN-LEVENTHAL ; seule, une différence quantitative, en ce qui concerne les microkystes et la réaction thécale, par rapport à l'ovaire normal, doit être retenue : encore est-elle variable suivant l'appréciation personnelle de chaque anatomo-pathologiste.

CRITERES DIAGNOSTIQUES DU SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL

L'individualité du syndrome de STEIN-LEVENTHAL est reconnue par 105 des 108 membres de l'American Society for the Study of Sterility.

Cependant, les défaillances de la clinique, l'inconstance des examens de laboratoire, les hésitations de l'anatomie pathologique tels que nous avons essayé de le montrer, ne nous permettent pas de garder son autonomie à ce syndrome.

Nous avons ci-dessous dressé un tableau qui démontre de façon évidente que chacun trace à sa guise les frontières de ce syndrome. L'anovulation nous a paru être le seul dénominateur commun.

Conditions qui :	:	:	Absence :	:	:	:	Endo- :	:
doivent être :	Absence :	17-CS :	d'effet :	FSH :	Oestro- :	Oestro- :	mètre :	Gros :
remplies pour :	d'ovu- :	normaux :	de la :	normaux :	gènes :	gènes :	proli- :	ovaires :
l'indication :	lation :	:	cortisone :	:	normaux :	élevés :	fératif :	:
opératoire :	:	:	:	:	:	:	:	:
STEIN :	+	:	:	:	:	:	:	+
KLINEFELTER :	+	+	:	:	:	:	:	+
BERGMAN :	+	:	:	:	:	+	:	:
BUXTON :	+	+	+	:	:	:	:	:
HAAS :	+	:	:	+	+	:	:	+
PLATE :	+	:	:	+	+	:	:	:
NETTER :	+	:	+	:	:	:	:	+
GREENBLATT :	+	:	+	:	:	:	:	:

Par ailleurs, le seul signe anatomique constamment décrit, est la présence de multiples microkystes ovariens (avec toute la réserve que comporte ce signe quant à sa nature pathologique).

Il nous a donc paru rationnel de limiter nos études personnelles aux cas d'anovulation ou d'ovulation rare, accompagnant des ovaires polykystiques.

TECHNIQUE ET RESULTATS DE LA RÉSECTION CUNÉIFORME BILATÉRALE DES OVAIRES

Technique.

La technique de STEIN et LEVENITHAL consiste en une résection large au bistouri des deux ovaires, résection cunéiforme en quartier d'orange, allant jusqu'au hile, puis hémostase par points capitonnants en U et surjet sur la tranche de section.

D'après ces auteurs, l'intervention doit se borner à ce geste simple et toute association d'autres gestes chirurgicaux est plutôt nuisible (ponction des kystes restants à travers la corticale ; appendicectomie ; fixation des ovaires ; résection du nerf présacré.) L'important est de réséquer un large fragment, enlevant la moitié ou les 3/4 des deux ovaires. Des prélèvements fragmentaires aboutissent à des échecs (INGERSOLL, discussion de STEIN, 1955.)

Résultats.

Si la majorité des auteurs vantent les bons résultats de la résection cunéiforme des ovaires, les chiffres donnés sont variables.

Les meilleures statistiques sont celles de STEIN (1955) : chez 88 malades, 84 fois des menstruations régulières s'établissent (95 %). Sur 62 femmes stériles, 54 grossesses (88,7 %). Rechute : 0. Cancer de l'utérus : 0.

Quels sont les chiffres relevés dans la littérature ?

Dans un référendum auprès de 108 médecins de l'American Society for the Study of Sterility, les résultats sont un peu moins bons. Menstruations régulières : 75 %. Grossesses : 37 %.

Les causes de ces différences de résultats doivent être recherchées :

1°) dans le fait que les indications opératoires ne sont pas toujours les mêmes ;

2°) dans le fait qu'il faut un recul suffisant pour juger des résultats sur la stérilité : STEIN lui-même dit que dans la première année il n'y a que 10 ou 20 % de succès.

- Ce sont les troubles des règles qui sont le mieux influencés par la résection cunéiforme des ovaires. Si les chiffres de 95 % de guérisons, donnés par STEIN, sont rarement atteints, ils restent cependant encore excellents. Citons quelques statistiques :

BUXTON et VAN de WIELE (1954) :

- 26 résections cunéiformes
- 20 guérisons des troubles des règles avec cycles ovulatoires
- 4 cycles anovulatoires
- 4 échecs complets.

PHILIP et STANGE (1954) :

- 30 résections cunéiformes
- 76 % de guérison des troubles des règles qui se décomposent de la façon suivante :

- 9 aménorrhées primaires : 4 échecs
- 8 aménorrhées secondaires 2 échecs
- 8 spanionénorrhées : pas d'échecs
- 3 métrorragies 1 échec

PLATE (1957) :

- 66 résections cunéiformes
- 36 guérisons des troubles des règles.

AHUMADA et MENDIZABAL (1957) :

- 58 résections cunéiformes
- 75 % guérison des troubles des règles.

La chance de guérison est fonction de l'état de l'endomètre :

endomètre en phase de prolifération	: 83 % des guérisons
endomètre hyperplasique	: 37 % des guérisons
hyperplasie glandulo-kystique	: 44 % des guérisons.

Seuls les résultats de FEHER, GYORY, LASZLO contrastent par leur pessimisme : 1 guérison sur 7 résections cunéiformes.

Les règles surviennent généralement 4 semaines après l'intervention, mais leur survenue peut être différée : 15 à 18 semaines dans des cas d'aménorrhée primaire de PHILIP et STANGE. Il est essentiel de vérifier par courbe de température et biopsie d'endomètre si les règles sont véritablement ovulatoires.

Parfois, des métrorragies surviennent dans les premiers jours post-opératoires - en rapport dans certains cas avec l'ablation d'un corps jaune - lorsqu'une ovulation fortuite s'était produite dans les jours précédents.

- En ce qui concerne la guérison de la stérilité, aucune statistique n'est aussi favorable que celle de STEIN :

MEAKER : 70 % de grossesses
SIEGLER : 6 grossesses sur 10 résections cunéiformes
JAILER et VAN de WIELE :
4 grossesses sur 12 résections cunéiformes
PHILIPP et STANGE :
2 grossesses sur 6 résections cunéiformes
PLATE : 26 % de grossesses.

Un certain nombre de ces grossesses se termine par un avortement. Mais aucun calcul statistique n'a été fait, qui pourrait démontrer leur fréquence accrue par rapport à l'ensemble de la population.

Certains ont proposé un traitement cortisonique pendant toute la durée de la grossesse ; d'autres (SERMENT et RUF), ayant observé une insuffisance de l'excrétion du prégnandioli urinaire, préconisent un traitement progestéronique.

Toujours est-il que la date de survenue la plus fréquente de la grossesse après la résection cunéiforme, est discutée :

- pour STEIN et LEVENTHAL, 10 à 20 % seulement des grossesses surviennent dans l'année qui suit la résection cunéiforme ;

- d'autres au contraire considèrent que si la grossesse ne s'est pas installée dans les premiers mois post-opératoires, elle a peu de chances de survenir secondairement. D'après MEAKER, la durée moyenne entre la résection cunéiforme et l'installation d'une grossesse est de 5 mois.

- Quant à l'hirsutisme, il est peu ou pas influencé par l'intervention. Il est vrai que l'hypertrichose est en règle peu sensible aux traitements, même spécifiques, qu'on lui oppose. On relève parfois cependant dans la littérature des guérisons spectaculaires de l'hirsutisme après résection cunéiforme (cas isolés de VAN de WIELE; PLATE; PHILIPP et STANGE.)

- Parmi les autres modifications cliniques post-opératoires, on a noté un développement mammaire lorsque les seins étaient atrophiques, et un développement du volume utérin à un volume normal, lorsque l'utérus était hyperplasique.

- Par contre, il n'existe que peu ou pas de modifications des éliminations hormonales, sauf celles qui sont en rapport avec l'apparition d'un corps jaune. Le taux des gonadotrophines reste inchangé ainsi que des 17-cétostéroïdes, quels qu'aient été les chiffres antérieurs à l'intervention : normaux ou augmentés, et ceci malgré une guérison clinique apparente.

Il existe sans conteste cependant des cas isolés de normalisation post-opératoire des 17-cétostéroïdes : force est d'admettre dans ces cas leur origine ovarienne, alors qu'aucun signe ni clinique ni biochimique ne les distinguait des autres (cas de ANDREWS, 1952, RELOUCHAMPS et GHIJSERECHE, 1954, CENARO et GASPARRI 1958.)

Il est vrai que les auteurs qui ont observé de tels cas pendant une durée suffisante, ont vu les 17-cétostéroïdes remonter à leur taux antérieur (LISSER 1954, GREENBLATT 1958) alors que l'amélioration clinique se maintenait.

Les rechutes cliniques sont rares (LEVENTHAL 1941, AUER 1951, LIMAGE 1957) et réagissent favorablement à une réintervention.

Autres techniques.

A côté de la résection cunéiforme, on a pratiqué bien d'autres techniques, depuis l'ignipuncture, en passant par l'extirpation des kystes dystrophiques, la décortication ovarienne, jusqu'à l'ovariectomie uni ou bi-latérale.

Quels en sont les résultats ?

- L'ovariectomie bilatérale pratiquée pour une lésion associée a parfois entraîné la disparition de l'hirsutisme (GREENBLATT 1958, RABINOWICZ 1956). Les cas sont trop peu nombreux pour en tirer des conclusions générales sur l'origine ovarienne de l'hirsutisme.

- L'ovariectomie unilatérale n'est pas non plus de pratique courante en cas de troubles des règles ; KLINEFELTER et JONES (1954) en rapportent un cas, sans amélioration de l'état de la malade ; par contre, RABINOWICZ observe une guérison.

- La résection cunéiforme unilatérale amena également l'amélioration dans un cas de KLINEFELTER et JONES.

- La décortication ovarienne a été pratiquée par REYCRAFT (1949) l'extroversion des ovaires par BAILEY (1937) qui obtint 13 succès sur 17. Mais, d'une part il y associe toujours une résection cunéiforme, d'autre part cette technique a l'inconvénient de créer des adhérences qui peuvent entraîner par elles-mêmes la stérilité (cas d'INGERSOLL vérifié opératoirement ; discussion de STEIN 1955).

En conclusion, étant donné la simplicité et les résultats de la résection cunéiforme, cette technique nous paraît la plus satisfaisante.

CONSIDERATIONS SUR LES EPREUVES DYNAMIQUES

Devant l'inconstance des examens hormonaux banaux, on a proposé ces dernières années la mise en évidence de perturbations hormonales plus discrètes par des tests dynamiques : injection de gonadotrophines, d'A.C.T.H. et de cortisone suivies de dosages hormonaux.

S'il est encore trop tôt pour en tirer des conclusions certaines (surtout en ce qui concerne les gonadotrophines) c'est probablement dans l'avenir ce qui pourra nous apprendre le plus en matière diagnostique et pathogénique sur le syndrome anovulatoire de l'ovaire polykystique.

Effet de l'administration des hormones gonadotropes.

Nous n'insisterons pas sur l'effet thérapeutique, en cas de troubles des règles, des hormones gonadotropes qui, depuis leur commercialisation, ont souvent donné des déceptions, même en cas d'insuffisance hypophysaire manifeste.

Notons cependant que STAEMMLER en a dernièrement (1958) vanté les bons résultats.

Plus intéressante est l'opinion récemment émise d'augmentation de volume ovarien après administration d'hormone gonadotrope dans les ovaires polykystiques.

En 1957, KEETTEL, BRADBURY et STODDARD observèrent 12 fois sur 13 une augmentation de volume ovarien, qui régressa en 15 jours, après administration de petites doses de gonadotrophine sérique (25 à 100 unités par jour pendant 5 jours).

La même thérapeutique n'eut aucun effet sur 36 femmes témoins. Malheureusement, aucun contrôle, ni radiologique ni coelioscopique, n'a été pratiqué, ni avant ni après le traitement.

Ces cas sont à rapprocher cependant des publications de RABINOWICZ (1956) et BODDAERT, SEVENS et THIERY (1957) de rupture intra-péritonéale de kystes hémorragiques après administration d'hormones gonadotropes sérique et chorionique chez des femmes aménorrhéiques. La castration a dû être pratiquée dans les deux cas car la laparotomie découvrit deux énormes masses ovariennes avec des kystes géants, entourées d'une thèque extrêmement hyperplasiée.

Nous devons à l'obligeance de Monsieur le Docteur LANVIN de pouvoir rapporter un autre cas semblable qui doit être prochainement publié : l'administration de gonadotrophine sérique à une jeune femme aménorrhéique et stérile fut suivi d'un tableau d'hémorragie utérine qui nécessita l'hystérectomie avec annexectomie ; les ovaires considérablement augmentés de volume portaient des kystes hémorragiques rompus ; l'examen histologique découvrit une hyperthécose diffuse ; d'une façon surprenante, les coupes en série de l'utérus révélèrent une grossesse en tout début d'évolution.

Des cas moins dramatiques, mais cependant certains, car vérifiés opératoirement, ont été rapportés par STAEMMLER (1958) après administration de gonadotrophines sérique et chorionique.

Il serait intéressant de vérifier ces données si l'on pouvait faire accepter à ces malades deux coelioscopies successives, mais avec de petites doses de gonadotrophine sérique, étant donné le danger de cette méthode.

" "
" "

D'un point de vue plus scientifique, peut-on mettre en évidence une perturbation du métabolisme des stéroïdes par l'administration d'hormones gonadotropes ? L'interprétation des résultats dans les cas pathologiques souffre de nos incertitudes concernant les sujets normaux.

- En ce qui concerne ces derniers, on sait que BRADBURY, BROWN et GRAY (1950) ont noté le maintien de l'excrétion du prégnandiол après administration d'hormone chorionique qui prolonge l'activité fonctionnelle du corps jaune ; mais les mesures quantitatives ont été surtout décrites par JAYLE et coll. (1956) :

L'administration de gonadotrophine chorionique à une date donnée du cycle, entraîne une augmentation de l'excrétion des phénolstéroïdes et du prégnandiол, comparable à celle que l'on trouve au cours des deux premiers mois de la grossesse.

.....

.....

En ce qui concerne le taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes après administration d'hormone gonadotrope chez le sujet normal, aucun accord n'est encore réalisé.

Cette exploration permettrait de savoir si l'hormone chorionique a ou non une action A.C.T.H.-like. Encore resterait-il à démontrer - en cas d'augmentation des 17-cétostéroïdes - si ces 17-cétostéroïdes sont d'origine ovarienne ou surrénale.

Les études manquent d'unité : les sujets étudiés sont : soit castrés, soit indemnes ; les doses administrées, la durée d'administration, la date des dosages des 17-cétostéroïdes par rapport au jour d'administration varient suivant les auteurs.

Certains estiment qu'il n'existe aucune variation du taux des 17-cétostéroïdes après l'administration de gonadotrophine chorionique :

- CERESA et RUBINO 1950 : 6 sujets non castrés 6 jours de traitement,
dose totale : 3.000 U.I.
SEGALOFF, STERNBERG, GASKILL, 1951 : 5 sujets non castrés, durée
du traitement ? : 10.000 U.I. par jour.
BORTH, GSELL, de WATTEVILLE, 1953 : 6 sujets castrés, traitement de
5 jours, 5 fois un total de 25.000 U.
1 fois un total de 50.000 U.
SERIN et DEWIS, 1949 : 1 sujet castré, 3 jours de traitement avec
un total de 60.000 U.I.
KYLE et O'DONOVAN, 1950 : 1 sujet non castré, 24 jours de traitement,
66.000 U.I. en tout.

D'autres notent une augmentation de l'excrétion des 17-cétostéroïdes après administration de gonadotrophine chorionique :

- GOMEZ MAESTRO, 1951 : 6 sujets castrés, 1 seul jour de traitement,
5.000 U.
SANTOS RUIZ, GOMEZ MAESTRO, BOTELLA LLUSIA, 1951 : 5 sujets non castrés
administration 1 seul jour de 5.000 U.I. :
4 fois augmentation des 17-cétostéroïdes.
BORELL, 1954 : 18 sujets non castrés, 3 jours de traitement,
en tout 60.000 U.

- C'est dire que tant qu'on n'aura pas d'étude d'ensemble chez le sujet normal ou castré, il est prématuré d'en faire des applications aux cas pathologiques comme l'ont proposé par exemple BOTELLA LLUISIA et BENSON qui cependant, lorsqu'ils trouvent une augmentation des 17-cétostéroïdes, en tirent des conclusions opposées : l'un, que l'origine des troubles est surrénale, l'autre, que l'origine en est ovarienne.

Quant aux dosages des phénolstéroïdes et du prégnandiол dans les cas pathologiques, après administration d'hormone chorionique, il nous semble qu'on ne peut en tirer des conclusions dans les syndrômes anovulatoires : en effet, lorsqu'après l'administration de l'hormone, tous les stigmates de la présence d'un corps jaune sont réunis (décalage thermique ; phase sécrétoire de l'endomètre ; augmentation du prégnandiол urinaire), on peut ne trouver à l'intervention qu'une hyperthécose diffuse sans trace de corps jaune (STAEHELER 1958).

Ainsi, si cette technique semble valable en cas d'anomalie d'un corps jaune existant (au besoin en associant la cortisone pour bloquer la surrénale), elle nous semble de peu d'intérêt dans l'anovulation chronique.

Effet de l'administration d'A.C.T.H.

Peu d'auteurs ont pratiqué des épreuves de stimulation à l'A.C.T.H. en cas de troubles des règles avec ou sans hirsutisme. Cette épreuve nous paraît cependant importante pour pouvoir éliminer avec certitude un hypercorticisme surrénalien.

De même, peu d'auteurs se sont penchés sur le traitement des aménorrhées secondaires par l'A.C.T.H. : nous ne relevons guère que le travail de DAVIS et coll. (1952). Ces expériences mériteraient peut-être d'être continuées.

Effet de l'administration de cortisone.

Nous trouvons là par contre une abondante bibliographie. L'origine des traitements cortisoniques en gynécologie dérive des premiers résultats de WILKINS et coll. (1951) dans les hyperplasies congénitales de la surrénale. Leurs pseudohermaphrodites, en effet, eurent en quelques mois un développement des seins, et des menstruations ovulatoires, en même temps qu'une diminution du taux des 17-cétostéroïdes.

GREENBLATT, en 1951, étudia les effets de la cortisone sur l'hirsutisme chez les femmes aménorrhéiques. L'hirsutisme ne fut que peu modifié, mais le traitement eut un effet favorable en induisant des cycles ovulatoires.

Puis ce traitement fut administré dans les syndrômes anovulatoires isolés, sans hirsutisme. Les principaux travaux sont ceux de JONES et coll. (1953), GREENBLATT (1951-1958, JONES et JONES (1954), JAILER et VAN de WIELE (1954), NETTER et coll. (1955), BRET et coll. (1955), SCHOCKAERT, GAUDEFROY (1956), JEFFERIES et coll. (1958), INGERSOLL (1958), LIMAGE.

Il s'avéra rapidement que les résultats étaient remarquables : installation dans un grand nombre de cas de règles ovulatoires et de grossesses. Si bien que le problème qui se posa fut le suivant : quelles étaient les femmes qui devaient être traitées par la cortisone, quelles étaient celles qui devaient subir une résection cunéiforme d'emblée ?

Pour KLINFELTER (1954), INGERSOLL (1957), JAILER et VAN de WIELE (1957), la résection d'emblée s'impose lorsque les ovaires sont gros et les 17-cétostéroïdes normaux, car la cortisone n'agit pas ; au contraire, lorsque les 17-cétostéroïdes sont augmentés, il s'agit d'un hypercorticisme, la cortisone s'impose, la résection cunéiforme n'amène aucun résultat.

Or, BUXTON et coll. 1954, GREENBLATT, JEFFERIES et coll. (1958) ont montré :

1°) que la cortisone pouvait agir même si les ovaires sont gros, même si les 17-cétostéroïdes sont normaux ; le pourcentage de guérison est cependant moins élevé.

2°) que la résection cunéiforme pouvait amener la guérison même si les ovaires sont de taille normale, même si les 17-cétostéroïdes sont élevés.

Deux attitudes sont donc, selon nous, justifiées :

- résection cunéiforme d'emblée et cortisone post-opératoire en cas d'échec ;

- cortisone d'emblée, puis résection cunéiforme en cas d'échec.

Aucun critère diagnostique ne permet de prévoir comment les malades réagiront à telle ou telle thérapeutique. Qu'on nous permette quelques remarques :

1°) La résection cunéiforme, même lorsqu'elle apporte une guérison clinique ne corrige en règle pas le trouble d'excrétion des 17-cétostéroïdes.

2°) Lorsque la cortisone a un effet clinique favorable, les 17-cétostéroïdes sont, soit tombés à des taux bas, soit restés à des taux supérieurs à la normale (GREINBLATT, 1953). C'est dire que l'on ne peut pratiquer ici les tests de freinage classique à la cortisone (de durée limitée) valables pour différencier une hyperandrogénie tumorale ou hyperplasique. La durée du traitement d'épreuve doit être de 3 mois si l'on veut pouvoir juger des résultats cliniques.

3°) Après l'arrêt de la cortisone, l'amélioration clinique se maintient environ 6 à 9 mois ; les 17-cétostéroïdes remontent progressivement, puis les règles deviennent anovulatoires et s'espacent.

4°) Si bien qu'il est peut-être légitime de tenir compte du désir et des conditions de vie de la malade dans les indications thérapeutiques. Quelques-unes de nos malades ont préféré l'intervention à un traitement cortisonique de longue durée qui nécessite une surveillance étroite clinique et humorale.

II

6 II

Par quel mécanisme la cortisone peut-elle agir en provoquant des règles ovulatoires ?

Nous en sommes réduits aux hypothèses. Elle peut théoriquement agir de deux façons :

- blocage des androgènes ;
- libération ou régularisation de la sécrétion des hormones gonadotropes.

Il est admis que la cortisone bloque la sécrétion des androgènes surréniaux par freinage de l'A.C.T.H. dans les hyperplasies surrénales. Par analogie, on déduit (peut-être abusivement) que lorsque la cortisone agit sur les troubles des règles, il existait un hypercorticisme fruste . Or, il n'est pas exclu que la cortisone puisse bloquer d'éventuels androgènes ovariens.

Quant à l'action de la cortisone sur les hormones gonadotropes, il est probable que, contrairement à ce qui se passe pour l'A.C.T.H. et la T.S.H. qui sont inhibés, il existe une stimulation.

Plusieurs publications font état d'une excrétion excessive de gonadotrophines urinaires dans des cas d'hypercorticisme spontané (McC CULLAGH et CUYLER ; McC FADZEAN ; REIFENSTEIN, ESCATILLA, LUFT).

Un très important travail de SOHVAL et SOTTER (1951) met en évidence 9 fois chez 22 malades soumises au traitement cortisonique une élévation des gonadotrophines urinaires.

Ces mêmes auteurs, en 1952, notent les mêmes résultats 8 fois sur 18 malades après une intervention chirurgicale qui réalise une augmentation physiologique de l'A.C.T.H.émie.

Soulignons que ces études sont en contradiction avec des études expérimentales sur l'animal, de SELYE, qui décrit une atrophie ovarienne après stress chirurgical. Est-ce à dire que l'expérimentation animale ne puisse être adaptée à l'homme ? ou que les effets obtenus chez l'homme sont dus à un stress de courte durée et qu'un stress prolongé pourrait éventuellement entraîner une diminution ou une disparition de l'activité gonadotrope anté-hypophysaire ?

En résumé, l'action de la cortisone peut être due :

- soit à un blocage des androgènes surrénaux (ou ovariens ?) ce qui permet une libération de gonadotrophine avec son corollaire : l'ovulation ;

- soit à une libération harmonieuse directe des gonadotrophines hypophysaires.

SYNDROME DE STEIN-LEVENTHAL ET CANCER DE L'ENDOMETRE

Depuis quelques années, diverses publications font état de cette association. Nous les passerons brièvement en revue.

SPEERT en 1949 attire le premier l'attention sur ces faits. En 1951, DOCKERTY, LOVELADY et FOUST trouvent, sur 36 cancers de l'endomètre chez des femmes jeunes, 7 fois des signes du syndrome de STEIN-LEVENTHAL : troubles des règles, stérilité, hirsutisme, modifications anatomiques décrites comme caractéristiques du STEIN-LEVENTHAL.

DEVERE et DEMPSEY en 1953 voient se développer pour ainsi dire sous leurs yeux, un cancer de l'endomètre chez une femme atteinte de syndrome de STEIN-LEVENTHAL. L'endomètre, d'abord hyperplasique, prit progressivement l'aspect d'une hyperplasie adénomateuse atypique, puis celui d'un cancer franc.

Les travaux de JACKSON et DOCKERTY (1957) donnent lieu actuellement à de nombreuses controverses. Ces auteurs, reprenant les dossiers de Mayoclinic de 1909 à 1954, ont cru pouvoir diagnostiquer à posteriori 43 syndrômes de STEIN-LEVENTHAL dont 16 s'associaient à un cancer de l'endomètre.

Or, MORICART, au dernier congrès de BRUXELLES (1958) considère que certaines images de "squamous components" rapportées par JACKSON et DOCKERTY comme cancéreuses sont en fait bénignes. Mais on sait les difficultés que pose histologiquement la différenciation entre cancers et hyperplasies atypiques. HAINES (1958) en rapporte un cas dans un syndrome de STEIN-LEVENTHAL.

NETTER et LAMBERT (1957) font également de l'article de JACKSON et DOCKERTY, une critique sévère. Ils écrivent : "Il est d'ailleurs curieux qu'ils n'en aient pas trouvé davantage lorsqu'on pense à la fréquence de la stérilité dans les antécédents du cancer du corps, et à la difficulté de définition de l'hirsutisme. Quant à l'obésité et à l'hypertension, leur valeur sémiologique dans la période post-ménopausique paraît assez discutable."

Qu'il nous soit permis d'observer tout d'abord que les malades étudiées sont en période pré-ménopausique ; ensuite, ce n'est pas parce qu'on sait que le cancer du corps survient chez les femmes stériles que le problème est élucidé. Il nous paraît au contraire que JACKSON et DOCKERTY ont peut-être apporté un commencement d'explications.

Actuellement en tous cas, le problème demeure, à savoir s'il s'agit d'une véritable association ou d'une coïncidence.

LES DOSAGES HORMONAUX

ont été pratiqués d'après les techniques suivantes, au laboratoire de Biochimie de la Clinique Obstétricale de la Maternité de PORT-ROYAL :

1°) 17-cétostéroïdes urinaires neutres totaux :

KLAUS W. Die Bestimmung der 17 ketosteroiden in Harn.

Klinische Wochenschrift 15 : 5, 1952.

CHÉDARD L. Thèse de Médecine, Paris Juin 1954.

Valeurs normales chez la femme : 5 à 10 mg / 24 heures.

2°) Séparation chromatographique des 17 C.S. urinaires neutres :

- DINGE LENSE E., HUIS IN'T VELDT L.G., HARTOG KATZ S.L.

Séparation chromatographique des 17 C.S.

J. of Clin. Endocr. & Met. 12 : 65-85, 1952.

- DEVIS R. Méthode chimique et applications cliniques du fractionnement chromatographique des stéroïdes urinaires. Réunion des Endocrinologistes de Langue Française, Paris 2-3 Juillet 1951, 12 n° 3, 451-480.

Valeurs normales : I = 3 à 30 % des 17 C.S. totaux

II = 0 à 21 %

III = 3 à 30 %

IV + V = 32 à 60 %

VI + VII = 3 à 23 %

VIII = 2 à 20 %

3°) Déhydro-isoandrosterone (D.H.I.A.) urinaire.

a) ALLEN W.H. HAYWARD S.J., PINTO A.

A color test for D.H.E.A. and closely related steroids, of use in the diagnosis of adrenocortical tumors.

J. Clin. Endocr. & Met. 10 : 54, 1950.

Valeurs normales : 10 à 15 % de la totalité des 17 C.S. urinaires.

b) MALASSIS, Thèse Paris 1957.

Valeurs normales : 0,8 à 1,9 mg par 24 heures

4°) 17-hydroxycorticoïdes urinaires :

GLEEN E.H., NELSON D.H. Chemical method for 17 OH-C.S. and 17 K.S. in urine following hydrolysis with β -glycuronidase.

J. of Clin. Endocr. & Met. 13, 911-922, 1953.

Valeurs normales : 2 à 5 mg / 24 heures.

5°) Prégnandiol urinaire :

- HUPFER D., de WATTEVILLE H. Determination of pregnandiol in urine for diagnostic purpose.
Biochem. J. 41 : 609-611, 1947.
 - DE WATTEVILLE H. Pregnanndiol determinations in the clinic and research.
J. Clin. Endocr. & Met. 11 : 251-261, Mars 1951.
- La sensibilité de la méthode correspond à 0,500 mg par 24 h.

6°) 17-cétostéroïdes plasmatiques :

- GARDNER L.I. Plasma neutral 17 K.S. technique of estimation.
J. of Clin. Endocr. & Met. 13 : 941-948, Août 1953.
Valeurs normales : 8 à 60 μ g pour 100 ml.

7°) 17-OH plasmatiques libres :

- NELSON D.H., SAMUELS L.T.
J. Clin. Endocr. & Met. 12 : 519, 1952
13 : 1280, 1953.
Valeurs normales : 0 à 27 μ g pour 100 ml.

Les dosages de gonadotrophines urinaires ont été pratiqués au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Clinique de PORT-ROYAL d'après la technique de : BRADBURY J.J., BROWN E.S. et BROWN W.E. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 71 : 228, 1941.
Valeurs normales : 5 à 20 unités souris par 24 heures.

OBSERVATIONS

MÉTRORRAGIES

CAS N° 1 - Mlle A... 23 ans

Nous devons à l'obligeance de Monsieur le Docteur CHARTIER de pouvoir rapporter ce cas.

Consulte en Janvier 1958 pour métrorragies.

Pas d'antécédents notables, sinon une primo-infection sévère à l'âge de 10 ans.

lères règles à 14 ans, bien réglée pendant 4 ans.

Depuis l'âge de 18 ans, les règles s'allongent, puis apparaissent des hémorragies inter-menstruelles.

En 1957, un médecin évoque le diagnostic de tuberculose génitale, mais sans aucune preuve ni radiologique ni bactériologique, et prescrit un traitement antibiotique.

A son entrée dans le Service, les métrorragies durent depuis 1 mois.

L'examen général ne révèle rien d'anormal, il n'y a pas d'hypertrichose.

A l'examen génital, la vulve, le vagin, le col utérin sont sains ; du sang vient de la cavité utérine ; l'utérus est de volume normal, les annexes gauches ne sont pas perçues, les annexes droites sont légèrement augmentées de volume.

Numération globulaire et examen de la coagulation sanguine : normaux.

Hystérosalpingographie le 14.1.58 : cavité utérine légèrement irrégulière, mais métrorragies la veille de l'hystérogaphie, trompe droite normale, trompe gauche monoliforme mais passage tubaire bilatéral.

Curetage biopsique le 18.1.58 : fragment d'endomètre à stroma hémorragique, contenant des glandes en phase de prolifération ; absence de signes d'activité sécrétoire ; absence d'images d'inflammation spécifique.

Inoculation au cobaye : résultat le 17.3.58 : négatif.

Coelioscopie : utérus gros, un peu cyanosé, Douglas normal sans endométriose ; à droite trompe un peu dilatée au niveau de l'ampoule, pavillon non vu ; ovaire, cérébriforme sans follicules ; à gauche trompe normale, pavillon normal ; ovaire cérébriforme, plus gros que le droit.

Le 26.1.58, 17-C.S. urinaires : 20,9 mg / 24 h.

corticoïdes urinaires totaux : 6,59 mg / 24 h.

Devant l'association métrorragies-gros ovaires, on décide d'intervenir.

Compte-rendu opératoire, le 27.1.58 : à l'inspection, utérus en position normale, un peu gros, trompes droite et gauche normales ovaires symétriquement augmentés de volume, blanc ivoire, avec de grandes plaques épaisses, blanches et dures, surtout au niveau des hiles. Ovaire gauche : 5 x 3,5 x 2 cm. Ovaire droit : 5 x 3 x 2 cm. Résection cunéiforme des deux ovaires (résection large). A droite il existe un corps jaune ; à gauche un follicule hémorragique en train de se rompre. Prélèvement endométrial à cause de la présence du corps jaune.

17-C.S. plasmatiques, dans le sang veineux périphérique : 77 µg pour 100 ml ; dans le sang recueilli dans l'ovaire : 1.100 µg pour 100 ml.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : épaississement très modéré de la corticale, rares follicules primaires ; un corps jaune en régression ayant plus d'un mois ; un follicule plissé hyperplasique, avec belle thèque et mitoses dans la granulosa et la thèque, plusieurs follicules avec granulosa en début de régression, zone basale palissadique et thèque en bon état. Ovaire droit : un grand follicule kystique avec granulosa dégénérative et thèque très inégalement développée ; un follicule plissé hyperplasique, avec thèque en très bon état ; pas de sclérose corticale. Endomètre : les fragments sont constitués par un stroma dense dans l'ensemble ; les glandes sont petites et arrondies, on trouve quelques mitoses dans l'épithélium ; certains éléments glandulaires sont formés par une assise de cellules sécrétoires riches en glycogène : muqueuse en début de sécrétion.

Le 8ème jour post-opératoire, corticoïdes urinaires totaux : 4,15 mg / 24 h. ; 17 C.S. urinaires : 13,2 mg / 24 h.

Pendant 11 mois la malade est parfaitement réglée.

Puis apparaissent des métrorragies.

A l'examen le col est normal, l'utérus un peu augmenté de volume, les annexes normales.

On pense à la possibilité d'une grossesse, mais une réaction biologique est négative.

Une biopsie d'endomètre, faite le 24.11.58 donne les résultats suivants : débris de muqueuse utérine en début de sécrétion, infiltré de leucocytes ; absence d'éléments foeto-placentaires.

15 jours plus tard, une nouvelle métrorragie abondante apparaît.

En conclusion, échec de la résection cunéiforme ; l'amélioration transitoire doit être mise sur le compte du curetage biopsique.

CAS N° 2 - Mme C... 21 ans

Consulte en Février 1955 pour métrorragies.
Aucun antécédent pathologique notable, ni familial, ni personnel.
Les premières règles sont survenues à 12 ans, toujours très abondantes.

Depuis quelques années méno et métrorragies très importantes ayant nécessité 3 curetages. Depuis 1 an, les métrorragies sont continuelles.

La stérilité est volontaire.

A l'examen on note, chez cette femme d'1m64 pesant 72 Kg, une hypertrichose des jambes mais surtout du périnée ; la peau est grasse et le clitoris semble augmenté de volume. L'utérus est rétroversé et l'ovaire droit est augmenté de volume.

La gynécographie met en évidence deux gros ovaires de la taille de l'utérus.

Frottis vaginal : cytolyse importante ; cellules basophiles à gros noyau 88 % ; hypoactivité oestrogène.

17-C.S. urinaires : 17,6 mg par 24 h. A la chromatographie les vagues sont mal séparées, mais la réaction d'Allen ne décèle pas de D.H.E.A. Nous n'avons pas trouvé l'explication de cette absence de déhydro-isoandrosterone.

Devant l'association de métrorragies à ces deux gros ovaires, on décide l'intervention.

Compte-rendu opératoire, le 2.3.55 : utérus de taille normale en antéversion normale ; les deux ovaires sont augmentés de volume, leur surface présente une coque ; résection cunéiforme large des deux ovaires.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : gros ovaire avec sclérose corticale intense ; nombreux follicules primordiaux et primaires dans les zones sous-corticales, nombreux follicules kystiques avec granulosa sans dégénérescence et thèque en bon état ; deux gros follicules plissés hyperplasiques avec très belle thèque ; énorme corpora albicantia ; sclérose vasculaire profonde. Ovaire droit : petit fragment constitué surtout par du stroma dense, un follicule coupé tangentially avec thèque abondante donne l'illusion d'îlots thécaux pleins.

Après l'intervention, la malade est parfaitement réglée, ne présente pas de métrorragies ; cependant un cycle de frottis montre que toutes les lames ont le même aspect, et des taux de cornification extrêmement bas, ainsi qu'une cytolyse marquée.

On la met alors pendant 3 semaines au cortancyl.

Les 17 C.S. qui étaient à 19,3 mg/ 24 h. tombent à 4,2 mg/ 24 h. sous traitement.

Puis, 7 semaines après l'arrêt du cortancyl, ils sont à 13,2 mg/ 24 h. Le malade refuse de continuer le cortancyl, car ses règles sont régulières.

Cette malade est suivie depuis 3 ans, les règles ont toujours été régulières, sans jamais de métrorragies. La stérilité est volontaire.

Une biopsie d'endomètre, pratiquée dans la 2ème phase du cycle, montre une muqueuse en phase de sécrétion typique.

Des frottis vaginaux isolés montrent toujours une cytolyse marquée et un taux de cellules basophiles à gros noyau aux environs de 50 %.

Cependant que le taux de prégnandiol à différentes reprises en phase lutéale ne dépasse pas 1 à 2 mg par 24 h.

Les déterminations des 17-cétostéroïdes pratiquées à plusieurs reprises donnent à peu près les mêmes chiffres :

15,9 ; 15,5 ; 21,8 ; 17 ; 21,6 mg par 24 h.

Trois chromatographies ont été pratiquées.

En 1956, 17-C.S. urinaires, 15,9 mg par 24 h.

vague I	= 0	%
II	= 4,3	%
III	= 6,8	%
IV + V	= 79	%
VI + VII	= 8,8	%
VIII	= 0	%
D.H.I.A.	= 3,7	% des 17 C.S. totaux.

1957 : 17-C.S. urinaires totaux : 15,5 mg / 24 h.

vague I	= 0	%
vague II	= 0,9	%
III	= 9,5	%
IV + V	= 81	%
VI + VII	= 9	%
VIII	= 0	%
D.H.I.A.	= 1,7	% des 17 C.S. totaux.

1958 : 17-C.S. urinaires totaux : 21,8 mg / 24 h.

vague I	= 0	%
II	= 0	%
III	= 21	%
IV + V	= 61	%
VI + VII	= 17	%
VIII	= 0	%
D.H.I.A.	= 12	% des 17 C.S. totaux.

En conclusion, guérison des métrorragies par résection cunéiforme de deux gros ovaires.

MÉTRORRAGIES ENTRECOUPÉES DE PÉRIODES D'AMÉNORRÉE

CAS N° 3 - Indane B... 29 ans

Consulte le 21 Novembre 1956 pour périodes d'aménorrhée entrecoupées de métrorragies abondantes, stérilité primaire depuis 5 ans. Aucun antécédent pathologique familial ou personnel notable. Les premières règles sont survenues à 12 ans, normales.

Puis, jusqu'à l'âge de 20 ans, des périodes d'aménorrhée de 3 à 6 mois sont entrecoupées de règles très abondantes.

En 1947, à l'âge de 20 ans, une hémorragie intense nécessite un curetage et une transfusion.

Un 2ème puis un 3ème curetages sont rendus obligatoires en 1953, et en 1954 à cause de l'abondance des hémorragies.

Des cycles artificiels sont alors institués, qui sont suivis de règles normales, mais à l'arrêt du traitement les anomalies reprennent.

Lorsque nous la voyons, ses dernières règles, après injections de Lutocycline, remontent à Juillet 1956, et, depuis cette date, des métrorragies peu abondantes mais continues se poursuivent.

A l'examen, femme hindoue, d'obésité moyenne ; pas d'hypertrichose ; vulve, vagin normaux, utérus un peu gros ; masse annexielle droite perçue à un seul examen.

Curetage biopsique : le curetage ramène du sang, des masses fibrino-leucocytaires et des petits débris isolés d'endomètre à stroma dense et présentant des phénomènes inflammatoires importants.

Le curetage a provoqué l'arrêt des métrorragies, si bien que la femme sort de l'hôpital.

Elle revient en Juin 1957, se plaignant toujours de métrorragies ; la courbe de température qu'elle a dressée est plate.

La selle turcique est normale ; fond d'oeil, champ visuel normaux ; la glycémie à 1 g % ; le temps de saignement, 1 mn ; temps de coagulation : 4 mn 30 s.

A l'hystéroggraphie : cavité utérine légèrement augmentée de volume ; et légèrement irrégulière, trompes normales et perméables. Les 17 C.S. urinaires : 5,2 mg par 24 h.

Devant ces métrorragies rebelles, cette stérilité primaire, on décide d'intervenir.

Compte-rendu opératoire, le 9.10.57 : utérus un peu augmenté de volume, mais sans aucune formation myomateuse ; les deux ovaires sont à la limite de la normale quant à leur volume. Ils sont blancs, lisses, porcelainés ; on aperçoit par transparence des follicules. Les trompes sont normales. On pratique une résection cunéiforme large des deux ovaires.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : sclérose corticale inégalement répartie ; quelques corpora albicantia très anciens, nombreux follicules kystiques, la plupart en dégénérescence,

deux d'entre eux présentent une thèque en bon état et des mitoses dans la granulosa ; l'un a une granulosa hyperplasique. Ovaire droit : sclérose corticale marquée, plusieurs corpora albicantia anciens, pas de follicules primordiaux ; plusieurs follicules kystiques avec granulosa dégénérative.

Dans les 8 jours post-opératoires, les dosages hormonaux montrent qu'il n'existe pas de modification nette dans le taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes urinaires ; ils sont entre 4,9 et 5,6 mg par 24 h.

Le prégnandiol est entre 0,53 et 0,42 mg par 24 h.

Les corticoïdes urinaires sont entre 3 et 4 mg par 24 h.

22 jours après l'intervention, la malade a des règles normales avec décalage thermique net de 11 à 12 jours, après douleur du milieu du cycle. Elle est ensuite parfaitement réglée.

Le 27.1.58 ses 17 C.S. urinaires sont à 7,2 mg.

Elle revient consulter le 11.3.58 pour retard de règles. Les dernières règles en effet sont du 1.2.58. L'utérus est gros et la réaction biologique de grossesse positive.

Mais bientôt apparaissent des métrorragies de petite abondance.

On prescrit un traitement au distillbène qui n'est pas supporté puis de benzogynœstryl et de cortisone, en attendant les résultats des examens de laboratoire.

Ceux-ci montrent une élimination extrêmement faible de prégnandiol à 2,47 mg par 24 h. La grossesse est donc probablement arrêtée.

En effet l'avortement se fait dans les jours suivants.

Un mois après son avortement, la malade repart aux Indes et elle est perdue de vue.

En conclusion, métrorragies avec périodes d'aménorrhée depuis 9 ans, stérilité primaire, pas de troubles hormonaux, sinon une anovulation. Guérison par résection cunéiforme : grossesse dans les 6 mois après l'intervention, mais avortement.

CAS N° 4 - Mme G... 25 ans (mariée)

Consulte en Juin 1955 pour métrorragies.

Aucun antécédent pathologique.

Les premières règles sont survenues à 14 ans, et, depuis cette date, la malade a toujours eu des métrorragies très importantes, discontinues avec des caillots. Elles étaient entrecoupées de périodes d'aménorrhée de 3 à 6 mois.

De nombreux traitements hormonaux ont été essayés sans résultat.

Elle a été hospitalisée à plusieurs reprises et elle a subi des curetages et des transfusions à cause de l'abondance de ses métrorragies.

Le médecin qui nous l'adresse a trouvé un utérus normal, un ovaire droit perceptible ; il a fait faire un prélèvement d'endomètre qui montre l'existence d'une très nette image d'hyperfolliculinie, sans aucun signe de lutéinisation.

La numération globulaire, la vitesse de sédimentation, le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux.

Nous trouvons à l'examen gynécologique un col sain, une glaire cervicale assez abondante, un utérus de taille normale, plutôt petit, en antéversion normale, bien mobile. On perçoit les deux ovaires qui sont de taille normale.

Par ailleurs, pas d'obésité, 55 Kg pour 1 m 52, pas d'hypertrichose.

17 C.S. urinaires : 10,4 mg par 24 h.

Etant donné que les troubles menstruels durent depuis 9 ans, que les traitements hormonaux n'ont pas influencé ces troubles, une intervention est décidée.

Compte-rendu opératoire, le 9.6.55 : utérus de taille normale en antéversion normale ; ovaires blancs de la taille d'une figue. A droite résection cunéiforme partielle de l'ovaire ; à gauche, décortication de l'ovaire sur la moitié de sa surface. Curetage biopsique ramenant une muqueuse nettement polypeuse.

Compte-rendu histologique : 1ère coupe d'ovaire : ovaire multikystique sclérose corticale marquée, quelques follicules primordiaux, pas de résidu de corps jaune ; nombreux follicules kystiques dont la granulosa est dégénérative et les thèques en mauvais état ; un follicule plissé de petite taille et avec thèque importante ; un follicule plissé plus grand avec ovocyte inclus et thèque hyperplasiée. Deuxième coupe d'ovaire : fragment de tissu fibreux, avec dégénérescence hyaline, stroma ovarien ? Endomètre : muqueuse utérine hyperplasique, aspect typique de l'hyperplasie glandulo-kystique.

Nous avons maintenant 3 ans de recul pour juger les résultats de la résection cunéiforme. La malade ne s'est plus jamais plainte de métrorragies. Ses cycles sont un peu irréguliers, entre 28 et 40 jours. Sa courbe de température montre un décalage net. Elle ne désire pas d'enfant.

En octobre 1958, à l'examen gynécologique l'utérus est normal, les annexes ne sont pas perçues.

Les 17 C.S. neutres totaux sont de 20 mg par 24 h. La D.H.A. indosable.

Au 12e jour du cycle, le prégnandioli est négatif, le dosage des oestrogènes urinaires par fluorimétrie donne les chiffres

suivants : oestrone = 4,7 γ par 24 h.

oestradiol = 0,7 γ par 24 h.

oestriol = 8,5 γ par 24 h.

En conclusion, il s'agissait d'une femme qui avait depuis 9 ans des métrorragies, qui présentait en outre une hyperplasie glandulo-kystique de l'endomètre. La guérison fut obtenue par résection cunéiforme des ovaires.

Entre dans le Service le 7.4.53 pour métrorragies apparues après une phase d'aménorrhée.

Les premières règles sont apparues à 16 ans et les cycles ont toujours été irréguliers, les menstruations apparaissent tous les 2 ou 3 mois. N'a jamais été enceinte.

A son entrée dans le Service, les dernières règles datent du 27.12.52. Puis, après une aménorrhée de 3 mois des métrorragies apparaissent et durent pendant 1 mois. A l'examen le col est normal, l'utérus un peu augmenté de volume, en situation intermédiaire. On sent l'ovaire droit en arrière et à droite et, à gauche, une masse allongée, bombant dans le cul-de-sac de Douglas, douloureuse.

On porte alors le diagnostic de grossesse extra-utérine, l'intervention est décidée.

Compte-rendu opératoire, le 8.4.53 : il n'existe en réalité que deux gros ovaires, prolapsés dans le Douglas, avec des trompes turgescents, mais aux pavillons normaux. L'utérus est de volume normal, en antéversion. Résection cunéiforme des ovaires, fixation des trompes à la paroi latérale du pelvis, car elles avaient tendance à se prolapsier dans le Douglas. Appendicectomie d'un appendice sain, avec enfouissement.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : gros fragments multikystiques ; sclérose corticale importante, rares follicules primordiaux ; quelques follicules cavitaires ; nombreux follicules kystiques avec granulosa dégénérative ; quelques follicules plissés avec granulosa en bon état et thèque bien développée ; pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia. Ovaire droit : aspect très analogue à l'autre ovaire, sclérose importante ; dans un follicule kystique, la thèque est bien développée. Un seul follicule plissé à thèque peu développée.

Pendant l'année qui suit l'intervention, les règles surviennent tous les 28 jours, et durent 3 jours, puis, à partir de Mars 1954, les règles de nouveau deviennent abondantes et parfois la malade saigne pendant un mois de suite. Elle est revue en Juin 1955. Le col est sain, l'utérus un peu gros, l'ovaire droit augmenté de volume et sensible. La stérilité dure depuis 6 ans.

Les 17 C.S. urinaires sont à 16,5 mg par 24 h.

Un traitement à l'hydrocortisone est alors institué : 50 mg par jour pendant 3 semaines.

Malgré la courte durée du traitement cortisonique, les règles viennent alors régulièrement et durent 4 jours.

Un cycle de frottis est alors demandé. En voici les résultats : "le cycle n'est pas nettement biphasé ; il se peut qu'il y ait une ovulation entre le 15^e et le 22^e jour du cycle ; les taux de cornification sont bas : hypofolliculinie."

Le 25.10.55, 17 C.S. urinaires à 15 mg par 24 h.

Vague I	=	0	%
II	=	9	%
III	:	26	%
IV + V	=	44	%
VI + VII	=	20	%
VIII	=	0	% des 17 C.S. totaux.

30.5.56 : 17 C.S. urinaires : 9 mg par 24 h.

Vague I	=	8	%
II	=	0	%
III	=	13	%
IV + V	=	70	%
VI + VII	=	6	%
VIII	=	0	% des 17 C.S. totaux.
D.H.I.A.	=	4,6	% des 17 C.S. totaux.

Pendant 1 an encore après le traitement de 3 semaines à l'hydrocortisone, la malade ne se plaint d'aucun trouble. Puis elle revient en Juin 1957, car elle se plaint de douleurs abdomino-pelviennes et de métrorragies inter-menstruelles.

A l'examen, les 2 ovaires sont gros et durs.

La biopsie d'endomètre montre un fragment en phase de sécrétion normalement développé correspondant à la deuxième moitié du stade sécrétoire.

En conclusion, aucune exploration hormonale pré-opératoire n'a été pratiquée, car le diagnostic porté était celui de grossesse extra-utérine. L'intervention seule a rectifié ce diagnostic en montrant de gros ovaires. La résection cunéiforme amené une guérison des troubles des règles mais elle fut passagère. L'hydrocortisone remit les choses en ordre de nouveau pendant 1 an. Au terme de ce délai de nouvelles métrorragies intermenstruelles sont apparues et la stérilité persiste malgré les règles ovulatoires.

AMÉNORRHEES PRIMAIRES

CAS N° 6 - Mlle E...

Iranienne de 18 ans, que M. le Professeur VARANGOT voit le 25 Juin 1957 avec le Docteur CAUS.

Il s'agit d'une fille très obèse qui pèse encore 76 Kg et qui vient de maigrir de 20 Kg. Elle présente une aménorrhée primaire.

On a réussi à la faire saigner 2 ou 3 fois après des injections d'oestrogènes.

L'examen montre une hypertrichose considérable. Cette fille qui est très brune a tout le corps couvert de poils plus nombreux que ceux d'un homme très poilu. Elle se rase quotidiennement.

Elle a une poitrine très développée, un clitoris augmenté de volume.

Elle est très affligée psychiquement par cette disgrâce qui la conduit à envisager des idées de suicide.

L'examen est difficile car il existe un hymen et une paroi très épaisse. On a l'impression au toucher rectal que les annexes gauches sont peut-être un peu augmentées de volume.

Dosage des gonadotrophines urinaires : élimination supérieure à 5 unités souris, inférieure à 10 U.S.

17 C.S. urinaires totaux : 11,1 et 10,7 ng / 24 h.

chromatographie :	vague I	=	3,7	%
	II	=	3,8	%
	III	=	18	%
	IV + V	=	55	%
	VI+VII	=	15	%
	VIII	=	2,5	%

Corticoïdes urinaires : 1,58 mg / 24 h.

Perfusion d'A.C.T.H. pendant 8 heures : 17 C.S. = 14,2 mg / 24 h.
corticoïdes = 4,4 mg / 24 h. Le lendemain de la perfusion : 17 C.S.
urinaires = 6,3 mg / 24 h.

Les examens de laboratoire ayant éliminé une hyperandrogénie d'origine cortico-surrénale, on décide d'intervenir sur les ovaires par laparotomie médiane sous-ombilicale.

Compte-rendu opératoire le 17.7.57 : on trouve deux très gros ovaires, chacun du volume d'une grosse mandarine, présentant une coque épaisse et nacréée, un utérus petit mais paraissant normalement développé. On fait une résection en quartier d'orange bilatérale, enlevant à peu près 1/3 du parenchyme ovarien. La palpation des surrénales est très difficile par suite du volume de la malade, mais il ne semble pas qu'il y ait de tumeur à ce niveau.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : ovaire énorme, multikystique, sclérose corticale modérée, marquée par endroits. Nombreux follicules primordiaux et primaires ; pas de corps jaune. La plupart des follicules kystiques ont une granulosa en dégénérescence et une thèque inexistante. Quelques-uns ont une granulosa en bon état, avec des mitoses, et une thèque en bon état, sans surcharge lipidique. Ovaire droit moins gros, mais analogue à l'autre ; il contient un follicule plissé hyperplasique avec une thèque énorme et de nombreuses mitoses, sans dégénérescence lipidique.

Dans les suites opératoires, la malade enclave un calcul de l'uretère qui nécessite une intervention dans les suites de laquelle elle présente une pleurésie séro-fibrineuse.

Un mois après l'intervention, elle présente des règles spontanées. Malheureusement elle repart en Iran très rapidement et on a pu seulement obtenir de ses nouvelles par ouï-dire. Elle aurait eu des règles régulières.

En conclusion, une aménorrhée primaire a été guérie par la résection cunéiforme des ovaires. Il ne nous a pas été donné d'observer si l'hyperandrogénie avait régressé après l'intervention.

CAS N° 7 - Mlle S... 24 ans

Vue pour la première fois en Mai 1956, n'ayant en fait jamais eu de règles spontanées.

Elle a saigné à plusieurs reprises, mais sous l'action d'administration simultanée d'oestrogènes et de progestérone.

Aucun passé pathologique.

A l'examen, on se trouve en présence d'une jeune fille bien développée quant à ses caractères sexuels secondaires. C'est une blonde qui présente manifestement une hypertrichose. Il y a des poils péri-mammaires, une disposition masculine des poils pubiens et un grain de la peau d'aspect masculin.

A l'examen gynécologique, on trouve un petit utérus et deux gros ovaires ; un frottis vaginal extemporané montre une cytolyse très nette, alors que la malade n'a pas reçu d'oestrogènes depuis longtemps.

Corticoïdes urinaires : 3,3 mg / 24 h.

17.C.S. urinaires : 26,6 mg / 24 h. mais il y a eu manifestement une oligurie car la malade n'a apporté que 500 cc d'urine.

Chromatographie : vague

I	=	0	
II	=	0	
III	=	50	%
IV + V	=	38	%
VI + VII	=	9	%
VIII	=	1	% des 17 C.S. totaux.

La D.H.A. représente 42,7 % des 17 C.S. totaux.

Il s'agit donc manifestement d'un hypercorticisme surrénalien. M. le Professeur VARANGOT voit cette malade en consultation avec Monsieur NETTER qui conseille un traitement d'épreuve par la delta-cortisone, mais comme la malade doit repartir en Egypte rapidement, Monsieur NETTER est aussi partisan d'une intervention immédiate. Cette intervention est faite le 18.6.56.

Compte-rendu opératoire : on constate que les deux ovaires ont la dimension d'une petite mandarine, blancs, nacrés, avec une petite capsule épaisse et de multiples petits kystes. L'utérus est très petit. On pratique une résection en quartier d'orange des deux côtés et une décortication limitée à la capsule péri-ovarienne.

Compte-rendu histologique : ovaire droit : sclérose corticale intense, présence de follicules primordiaux ; nombreux follicules kystiques, avec granulosa altérée et peu de thèque. Pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia. Dans un follicule kystique, thèque très nette à une extrémité et inexistante à l'autre ; pas de follicule plissé. 2ème fragment : fragment massif ; pas de kyste, mais deux corpora albicantia. Ovaire gauche : sclérose corticale

intense, follicules primordiaux, quelques follicules cavitaires, deux follicules kystiques avec granulosa relativement bien conservée, nombreux follicules atrophiques, pas de corps jaune, pas de corpora albicantia, pas de follicule plissé. 2ème fragment : follicule kystique avec granulosa bien conservée et thèque très belle ; un follicule plissé avec thèque à grandes cellules.

Le 3ème jour post-opératoire, l'élimination des 17 C.S. est de 4 mg / 24 h. celui des corticoïdes urinaires de 1,9 mg par 24 h.

Un mois après l'intervention, la malade présente des règles normales et depuis les règles ont été parfaitement régulières.

On a obtenu à deux reprises une courbe de température qui a montré un décalage thermique.

Après l'intervention l'utérus a manifestement augmenté de volume. La malade est revue en particulier le 25.10.1957. L'examen gynécologique montre un gros ovaire gauche à la palpation.

Un dosage des 17 C.S. montre l'élimination de 25 mg/ 24 h. cette fois avec une très bonne diurèse. La chromatographie est la suivante :

vague I =	11	%
II =	0	
III =	40	%
IV + V =	39	%
VI + VII =	7	%
VIII =	0	% des 17 C.S. totaux.
D.H.I.A. =	25	% des 17 C.S. totaux.

Corticoïdes urinaires : 2,6 mg / 24 heures.

La malade est suivie régulièrement. Elle est vue le 25.12.58 et les règles continuent à survenir normalement deux ans et demi après l'intervention. Elle se plaint d'un développement exagéré de sa poitrine. Il est à signaler que sa mère a présenté toute sa vie des règles irrégulières et actuellement, alors qu'elle a 50 ans, conserve des frottis cytolitiques. Elle s'est mariée jeune, alors qu'elle n'avait eu que 3 ou 4 fois ses règles avant le mariage. Elle est devenue enceinte 6 mois après son mariage ; elle a présenté une grossesse gémellaire qui s'est accompagnée d'une albuminurie très importante. Un des deux jumeaux est mort à la naissance ; l'autre, qui est la malade qui nous intéresse, pesait 2 kg 800 et s'est élevé très normalement. Après sa grossesse, la mère a continué à présenter des cycles très irréguliers et n'est jamais devenue enceinte ultérieurement malgré des efforts répétés.

En conclusion, il s'agit d'une aménorrhée primaire chez une jeune fille atteinte d'hypercorticisme surrénalien et présentant de gros ovaires. La résection cunéiforme des ovaires apporta la guérison des troubles cliniques, mais non pas des troubles métaboliques.

CAS N° 8 - Mlle Y... 22 ans

Consulte en Janvier 1958.

Elle a présenté à 14 ans une seule menstruation spontanée et depuis 3 ans l'aménorrhée est totale.

Elle a été suivie il y a deux ans à l'hôpital militaire de BEGIN où les examens suivants ont été faits :

Frottis vaginaux pendant 15 jours : hypoeostrogénie sans aucun signe d'atrophie.

Courbe ménothermique : pendant 2 mois pas de décalage.

Métabolisme de base : - 20 %.

Elle a été traitée alors par des cycles artificiels qui font apparaître des règles, mais à l'arrêt du traitement, l'aménorrhée de nouveau s'installe.

Pas de traitement depuis 3 ans.

A l'examen : femme d'1 m 55 pesant 50 Kg. Légère hypertrichose sur les seins ; losange pubien. Petit goître. Pouls normal.

La palpation abdominale révèle une douleur pelvienne droite ; les organes génitaux externes sont normaux.

T.V. l'utérus est petit ; hystérométrie : 4,5 cm. Petits ovaires perçus.

Hystérosalpingographie le 17.1.58 : utérus petit, trompes normales, perméables.

Coelioscopie : utérus normal, trompes normales ; ovaires de taille normale, plus blancs, plus lisses que normalement, mais présentant des vaisseaux superficiels surtout à droite.

Frottis vaginaux : Toutes les lames ont le même aspect, cellules basophiles à gros noyaux, aux environs de 84 à 90 % ; cytolyse.

F.S.H. taux inférieur à 5 unités-souris par 24 heures.

17 C.S. urinaires : 14,2 et 19,3 mg par 24 heures.

Corticoïdes urinaires : 3,39 mg par 24 heures.

Compte-rendu opératoire le 13.2.58 : petit utérus infantile, trompes grêles, contrastant avec des ovaires de taille normale. Ovaire gauche : 3,5 x 1,5 x 1,5 cm. Ovaire droit : 3,5 x 1,25 x 1,75 cm. Résection cunéiforme des deux ovaires. Biopsie d'endomètre.

En cours d'intervention, 17 C.S. dosés sur le sang total périphérique : 110 % pour 100 ml ; dosés dans le sang de la veine ovarienne : 46 % pour 100 ml.

Compte-rendu histologique : endomètre : petit fragment contenant des glandes dans l'ensemble petites dont l'épithélium contient quelques mitoses ; endomètre hypoplasique en phase de prolifération. Fragment d'ovaire droit : fragment de petite taille, corticale non scléreuse, rares follicules primordiaux, pas de follicules kystiques.

Pas de corps jaune ni de corpora albicantia. Quelques follicules plissés très dégénératifs avec thèque peu développée. Ovaire gauche : fragment plus petit ; pas de sclérose corticale ; plusieurs follicules primordiaux ; un grand follicule plissé dont la granulosa donne des signes de dégénérescence, mais dont la thèque est épaisse avec de grands îlots de cellules chargées de lipides.

4 et 8 semaines après l'intervention, cette malade a présenté deux menstruations normales. Puis l'aménorrhée s'est de nouveau installée.

Un cycle de frottis montre que le cycle n'est pas biphasé ; tous les frottis ont le même aspect : cellules tassées en placards. Les taux de cornification et de pycnose totaux sont bas. Hypofolliculine sans signes cytologiques d'ovulation.

17 C.S. = 7,25 mg par 24 h.

Un traitement aux gonadotrophines est suivi de règles régulières pendant deux mois, puis la malade est perdue de vue.

En conclusion : aménorrhée secondaire datant de 8 ans, avec atrophie génitale et insuffisance hypophysaire gonadotrope. Echec de la résection cunéiforme due probablement à la petite taille du fragment ovarien réséqué.

CAS N° 9 - Mlle M... 26 ans

Consulte en Octobre 1957, pour aménorrhée secondaire.

On note dans les antécédents qu'à l'âge de 20 ans cette jeune fille a été soignée pour un goître par de l'iode pendant 1 mois.

Les premières règles sont apparues à 14 ans. Elles sont survenues deux fois, puis, depuis 8 ans, n'a pas eu de règles spontanées.

A eu de nombreux cycles artificiels.

Les dernières règles provoquées datent du 20 Septembre 1957.

Depuis 1 an, la courbe de température est régulièrement dressée, elle est désespérément plate. L'examen général ne révèle rien d'anormal ; pas d'hypertrichose, pas de goître, pas de signes d'hyperthyroïdie.

A l'examen génital, les organes génitaux externes sont normaux, l'utérus de taille normale. On sent un gros ovaire droit.

Métabolisme de base : - 2 %.

Frottis vaginal : toujours le même aspect ; prédominance de cellules basophiles à gros noyau, aux environs de 80 % ; 11 % de cellules basales.

Coelioscopie : utérus de taille sensiblement normale, trompes saines ; ovaire droit un peu gros, très lisse ; on ne voit pas de follicules. Ovaire gauche de taille normale, lisse.

F.S.H. = 40 unités.

Hyperglycémie provoquée normale.

17 C.S. urinaires = 8,1 mg / 24 heures.

Corticoïdes urinaires : 4,3 mg / 24 heures.

Selle turcique normale.

L'intervention est décidée.

Compte-rendu opératoire : le 20/11/57.- Utérus en position normale ; il est en fait très petit, infantile, contrairement à ce que montrait la coelioscopie. Les trompes sont normales. Les ovaires sont à la limite de la normale quant à leur taille, blancs, durs à la coupe. Résection cunéiforme d'1/3 des deux ovaires.

Compte-rendu histologique. - Ovaire gauche : fragment d'ovaire à corticale normale, quoique pauvre en follicules primordiaux ; 2 follicules kystiques à granulosa atrophique et sans thèque ; pas de follicules cavitaires ; pas de corpora albicantia. Ovaire droit : pas de sclérose corticale ; follicules primordiaux et quelques follicules cavitaires ; un corpus albicans ; un grand follicule kystique dont la paroi s'est complètement atrophiée avec une hyperplasie scléreuse intense de la membrane de Sta viansky. Un follicule plissé hyperplasique avec une énorme thèque en pleine activité et avec mitoses. 2ème fragment : nombreux kystas avec granulosa dégénérative et thèque également dégénérative. Quelques follicules cavitaires ; un corpus albicans ancien.

Les 17 C.S. respectivement au 8ème et 24e jour post-opératoire sont de 4,9 et 3,3 mg / 24 h.

Un mois après l'intervention les règles apparaissent.

Une menstruation normale s'établit dès lors.

La courbe thermique est biphasée, la biopsie d'endomètre faite en phase lutéale montre qu'elle présente des signes de sécrétion.

Au T.V. l'utérus est de volume normal, les ovaires ne sont pas perçus.

En conclusion, aménorrhée secondaire datant de 8 ans. Malgré une hypooestrogénie nette sur les frottis et la présence d'un utérus tout à fait atrophique, la guérison est obtenue par résection cunéiforme des ovaires.

CAS N° 10 - Mlle V... 24 ans

Consulte en Octobre 1957 pour aménorrhée secondaire et douleurs pelviennes.

Aucun antécédent pathologique n'est à signaler.

Les premières règles se sont installées à 14 ans, de 14 à 19 ans la malade a été parfaitement réglée.

Puis, à l'âge de 19 ans, brutalement s'est installée l'aménorrhée. Depuis ce temps existe une galactorrhée très peu intense, des bouffées de chaleur et une prise de poids de 15 Kg.

Un traitement à la progestérone seule en 1952 n'a pas été suivi de saignement, alors que des cycles artificiels ont provoqué des règles.

A l'examen, taille 1 m 61 ; poids 74 Kg.

Développement morphologique normal.

Une galactorrhée peu abondante est retrouvée.

Pilosité un peu exagérée sur les jambes, les cuisses, et poils sur la ligne blanche. Peau un peu grasse, sans acné. Quelques vergetures sur la face intérieure des cuisses, la face externe des fosses, fines et blanches.

Pas de signes de la série acromégallique. Pas d'exophtalmie ; pas de goître. Pas de troubles du sommeil ni de la soif. Mais accès de boulimie. Signe de CHVOSTEK +. Tension artérielle 10-6. Epreuve d'hyperventilation provoquée négative. Signe de TRICAULT négatif.

A l'examen gynécologique, les organes génitaux externes sont normaux, pas d'atrophie vaginale, col sain ; uterus petit, gros ovaire droit, du volume d'une clémentine ; ovaire gauche non perçu. Clitoris normal.

Examens complémentaires : Selle turcique normale. F.S.H. taux compris entre 10 et 20 unités. Métabolisme de base : - 5 %. Cholestérol : 2 g 20. Hyperglycémie provoquée normale. Frottis vaginaux 80 à 100 % de cellules basales.

Corticoïdes urinaires : 2,8 mg / 24 h.

17 C.S. urinaires : 23 et 21,8 mg / 24 h. Chromatographie :

vague I = 8 %

II = 0 %

III = 12 %

IV + V = 55 %

VI + VII = 25 %

VIII = 0 %

D.H.I.A. = 4,3 % de la totalité des

17 C.S. urinaires.

Compte-rendu opératoire du 6.12.57 : utérus extrêmement petit, trompes normales, ovaire droit gros, blanc porcelainé ; quelques kystes sont visibles en transparence. Dimensions : 5 x 5 x 5 cm. Ovaire gauche de taille normale mais blanc avec coque très dense surtout par endroits. Dimensions : 4 x 2 x 2 cm. Résection cunéiforme des ovaires. L'ovaire droit contient un kyste séreux de la

taille d'une noix. Enucléation. Palpation des surrénales : pas de tumeur perceptible.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche ; ovaire droit : aspect identique ; pas de sclérose corticale ; nombreux follicules primordiaux ; pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia. Nombreux follicules kystiques avec granulosa dégénérée. La paroi du kyste est formée d'un tissu lâche revêtu en surface par un épithélium muqueux du type entéroïde.

Après l'intervention, la malade est repartie en province ; elle n'a jamais eu de règles spontanées. Ses douleurs cependant ont disparu. Les urines envoyées ont été examinées.

17 C.S. = 17,5 mg / 24 h.

Corticoïdes = 4,1 mg / 24 h.

Prégnandiol = 0.

En conclusion, malgré la présence de la galactorrhée, nous n'avons pas porté le diagnostic de syndrome d'ARGONZ del CASTILLO (syndrome aménorrhée-galactorrhée) à cause du taux normal des F.S.H. Depuis, nous avons eu en mains la publication de BRICATRE-MOREAU-ELISSALDE-BOUVIER qui relate un cas semblable.

SPATIO-ENORRHÉES

CAS N° 11 - Elle B... 20 ans

Vue pour la première fois en Mai 1956.

Aucun passé pathologique.

Première menstruation à 14 ans et depuis les règles ont toujours été irrégulières. Elles surviennent tous les 2, 4, 5 mois.

A l'examen rectal, l'utérus semblant petit, annexes non perçues.

Légère hypertrichose sur la lèvre supérieure, péri-aréolaire et sur la ligne médiane de l'abdomen.

Les 17 C.S. sont à ce moment à 6,2 mg/ 24 h. mais le résultat est sujet à caution à cause de l'oligurie : 450 cc. / 24 h.

Cette malade est suivie pendant 18 mois ; la courbe de température est toujours plate. Des cycles artificiels entraînent des menstruations, mais à l'arrêt du traitement les règles de nouveau sont irrégulières.

Lorsqu'elle est hospitalisée, en Janvier 1958, elle n'a pas eu de règles depuis Juillet 1957.

; Cycle de frottis : tous les prélèvements ont le même aspect ; les taux de cornification sont bas ; on ne note pas de signes cytologiques d'ovulation ; il existe sur toutes les lames une cytolyse très importante : légère hyperandrogénie.

17 C.S. urinaires : 9,2 mg / 24 h.

Corticoïdes urinaires : 3,1 mg / 24 h.

Elle refuse la coelioscopie et la cortisone. Finalement on intervient le 9.4.58.

Compte-rendu opératoire : il existe un peu de liquide dans l'abdomen ; utérus petit ; ovaires à la limite de la normale, ne présentant pas de coque évidente ; nombreux follicules kystiques. On pratique une résection bilatérale d'environ 1/3 du parenchyme des deux côtés. Prélèvement de sang dans la veine ovarienne.

Dosage des 17 C.S. dans le sang périphérique : 61 µg p. 100 ml. dans le sang de la veine ovarienne : 193 µg pour 100 ml.

Compte-rendu histologique : l'ovaire droit est revêtu par une coque scléreuse inégalement épaisse. Le parenchyme contient des follicules primordiaux, deux follicules dilatés revêtus par une granulosa très mince composée de deux ou trois assises de cellules et de follicules à maturation dont la granulosa partiellement desquamée est en involution. On note la présence d'un follicule plissé ; la granulosa de ce follicule est formée de 7 à 8 rangées de cellules ; les cellules de la couche basale sont disposées en palissade ; les mitoses sont rares. Ovaire gauche : revêtu par une coque peu épaisse au-dessous de laquelle on trouve de nombreux follicules primordiaux. Le parenchyme ovarien contient des follicules primaires, des follicules atrétiques, un follicule

kystique et un follicule plissé dont la granulosa et la thèque sont épaisses. Les suites opératoires sont sans incident. La malade saigne 4 jours après l'intervention pendant quelques jours.

Puis la menstruation apparaît le 2 Mai 1958 mais il n'y a pas eu de décalage thermique.

Puis s'installe une menstruation régulière avec apparemment une ovulation normale, car il existe un décalage net de 13 jours.

Conclusion : spanioménorrhée primaire mais qui a tendance à s'aggraver malgré les traitements hormonaux banaux, sans trouble endocrinien apparent. Guérison après résection cunéiforme, mais recul insuffisant.

CAS N° 12 - Mme D... 28 ans

Consulte en Juillet 1957 pour troubles des règles, hirsutisme et stérilité.

Les premières règles sont survenues à l'âge de 12 ans ; elles ont été régulières pendant 1 an puis des troubles sont apparus.

Jusqu'à l'âge de 18 ans, périodes de métrorragies durant 15 jours-3 semaines. Elles sont suivies par une aménorrhée de 2 à 6 mois.

Vers 18 ans commence à apparaître une hypertrichose qui a actuellement un caractère androïde : poils péri-aréolaires, sur la ligne blanche, les jambes, sur la lèvre supérieure, avec un habitus assez masculin.

A cet âge les métrorragies ont cessé pour faire place à une spanioménorrhée qui va en s'aggravant.

Elle a fait deux avortements spontanés en 1954 et 1956.

Le dernier avortement a été suivi d'une aménorrhée de 11 mois.

En Juillet 1957 elle consulte M. le Professeur VARANGOT qui découvre à l'examen un utérus normal, mais un gros ovaire droit. On la fait donc hospitaliser pour examens complémentaires.

Prégnandioli urinaires nuls.

17 C.S. urinaires : 8,5 mg par 24 h. Chromatographie : vagues mal séparées.

Corticoïdes urinaires : 1,6 mg par 24 h.

La malade refuse de se soumettre à des examens plus poussés et réclame l'intervention. Elle compte en effet retourner au Maroc. Devant l'absence d'amélioration par les traitements hormonaux banaux qui ont été administrés dans les années précédentes, l'intervention est donc décidée.

Compte-rendu opératoire le 22.7.57 : utérus normal, trompes normales ; les 2 ovaires sont normaux. Sur chacun d'eux on note la présence de plusieurs follicules. Il n'existe pas de coque porcelainée caractéristique. Résection cunéiforme des 2 ovaires.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : pas de sclérose superficielle ; quelques follicules primordiaux ; quelques follicules kystiques à granulosa atrophique et thèque en mauvais état. Pas de corpora albicantia. Ovaire droit identique.

Les 17 C.S. urinaires au 8ème jour post-opératoire sont à 6,6 mg par 24 heures. La malade retourne au Maroc, elle est parfaitement réglée jusqu'en Janvier 1958. A ce moment s'installe une grossesse qu'elle mènera à terme et accouchera le 13.10.58.

En conclusion, il s'agit d'une femme spanioménorrhéique, hirsute qui avait fait 2 avortements spontanés. Il ne nous a pas été possible de vérifier s'il existait ou non une ovulation. La résection cunéiforme a permis d'obtenir des règles régulières et une grossesse menée à terme.

CAS N° 13 - Mlle D... 35 ans

Nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé GRANJON de pouvoir rapporter cette observation.

Cette malade entre dans le Service en Février 1958 pour être opérée. Elle se plaint en effet depuis de longues années de spanio-ménorrhée extrême, d'obésité et d'hypertrichose.

Les premières règles sont survenues à 10 ans 1/2 et jusqu'à l'âge de 23 ans, bien que ses cycles aient été longs, elles sont restées à peu près régulières.

Mais depuis l'âge de 23 ans apparaît une obésité, une hypertrichose et les règles s'espacent de plus en plus. Elles surviennent progressivement : 8 fois par an, six fois par an, quatre fois par an et en 1957 elle n'a été réglée qu'une seule fois.

La courbe de température, qui a été faite à plusieurs reprises a toujours été monophasique. Elle a consulté de nombreux médecins depuis 10 ans et des traitements hormonaux variés ont été administrés sans résultat.

A

A l'examen, l'obésité est assez régulièrement répartie, la malade pèse 80 Kg et mesure 1 m 57. Il existe quelques fines vergetures blanches sur les hanches et le haut des cuisses.

L'hypertrichose est notable ; poils péri-aréolaires, poils sur les cuisses, losange pubien, quelques poils au niveau du menton.

T.V. utérus de taille normale ; on ne perçoit pas les annexes.

Le Docteur GRANJON, qui suit cette malade depuis 3 ans, a fait faire à plusieurs reprises des bilans hormonaux au Laboratoire du Docteur JAYLE. En voici les résultats :

En Décembre 1953, G.B.S. 13 : 18,4 mg / 24 h.

Prégnandioli : 3 mg / 24 h.

17 C.S. : 10,4 mg / 24 h.

Corticoïdes GORILL : 17 mg / 24 h.

Cholestérol : 2 g 25.

Conclusion : "On est en présence d'une aménorrhée et d'une obésité qui est associée à un hyperfonctionnement de la cortico-surrénale. Le taux des 17 C.S. est modérément élevé, celui des 3 α stéroïdes l'est notablement. Les corticoïdes dosés après hydrolyse biologique ont une valeur double de celle qu'on trouve habituellement. Conclusion : hypercorticisme."

En Décembre 1955 : 3 α stéroïdes : 25 mg / 24 h.

17 C.S. urinaires : 11 mg,2 / 24 h.

Folliculine : 40 Y par 24 h.

17-hydroxycorticoïdes : 5,3 mg / 24 h.

F.S.H. taux supérieur à 100 U.S. / 24 h.

Conclusion (Pr JAYLE) : "Je pense que l'on peut interpréter ces résultats comme étant l'expression d'un hyperpanhypituitarisme ; on constate en effet une élévation de toutes les catégories de stéroïdes et également du taux de F.S.H. C'est un cas où on pour-

rait discuter la radiothérapie hypophysaire qui peut donner de bons résultats lorsqu'elle est pratiquée par un radiologue qui en a l'habitude."

En Janvier 1956, après A.C.T.H. intra-musculaire :

3 α stéroïdes : 28 mg / 24 h.

17 C.S. urinaires : 33,2 mg / 24 h.

17-hydroxycorticoïdes : 31,2mg / 24 h.

Conclusion : (Pr JAYLE) "L'ensemble des dosages du 8/11/55, des frottis et des dosages de Janvier 1956 après A.C.T.H. évoque pour moi : 1°) l'absence d'ovulation avec hypooestrogénie des récepteurs.

2°) libération de F.S.H. par insuffisance ovarienne.

3°) un degré d'hyperfonctionnement surrénalien réactionnel caractérisé par l'élévation de G.B.S. décalé avec le taux des 17-cétostéroïdes

4°) une réponse surrénale à l'A.C.T.H. normale pour les corticoïdes mais forte pour les 17 C.S. ce qui est nettement anormal.

"Il est difficile de dire si le primum movens est :

a) surrénal : hyperandrogénie latente bloquant la fonction ovarienne ; ou ovarien :

b) insuffisance anomalies provoquant la réaction surrénale.

"Je suggérerai d'éliminer d'abord "b)" en faisant une laparoscopie ; si elle ne montre pas d'anomalie ovarienne visible, je traiterai à titre d'épreuve par la cortisone ou ses analogues."

Examens pratiqués à PORT-ROYAL :

Selle turcique normale. Hyperglycémie provoquée normale.

17 C.S. urinaires : 14,5 mg / 24 h.

Cycle de frottis : "tous ces frottis ont le même aspect ; aspect ressemblant à une phase lutéinique débutante. Il n'existe pas d'image cytologique d'ovulation, on note une stimulation folliculinique peu importante et permanente. Le taux de cornification est aux environs de 20 %. D'autre part, on note sur toutes ces lames la présence de quelques cellules des couches profondes type androgénique. Il n'existe pas de cytolyse.

Compte-rendu opératoire le 14.2.58 : utérus petit ; ovaires micropolykystiques de dimensions normales ; résection ovarienne en quartier d'orange.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : fragment constitué par un stroma épais, sclérose corticale nette ; très rares follicules primordiaux ; 1 seul kyste de volume modéré avec granulosa dégénérative et pas de thèque ; quelques follicules atrétiqes ; pas de résidu de corps jaune. Ovaire surtout composé de stroma, sclérose vasculaire très marquée. Ovaire droit : ovaire riche en stroma ; un follicule kystique de moyen volume avec granulosa atrophique et pas de thèque ; 2 follicules plissés, l'un en voie de régression, l'autre avec une granulosa active et une thèque en bon état, sans charge lipidique. Un follicule cavitaire avec thèque et mitoses. Sclérose corticale modérée. Pas de résidu de corps jaune.

Après l'intervention, les règles surviennent régulièrement mais sans décalage thermique.

Elle a maigri de 5 Kg le premier mois après l'intervention puis n'a plus perdu de poids

Les 17 C.S. urinaires sont à 15 mg par 24 heures.

En conclusion, spanioménorrhée extrême, obésité, hypertrichose. Au point de vue endocrinien peut-être léger hypercorticisme ; en tout cas, gonadotrophines urinaires très augmentées. Menstruations régulières après intervention, mais sans ovulation.

CAS N° 14 - Mme H... 24 ans

Nous remercions Monsieur le Docteur CHARTIER de nous avoir fait part de cette observation.

Consulte en Février 1958 pour spanioménorrhée et stérilité primaire.

Les premières règles sont survenues à 14 ans mais elles n'ont jamais été régulières. Les périodes d'aménorrhée en effet sont de 3, 6 voire 9 mois.

En 1953, un cycle de frottis, une courbe de température, montrent l'absence d'ovulation.

Un traitement à la progestérone poursuivi pendant 2 ans la fait saigner périodiquement, puis elle est traitée en ville pour salpingite par des vaccinations. Lorsqu'elle est hospitalisée à Port-Royal elle n'a pas eu de traitement hormonal depuis 3 mois.

A l'examen somatique rien d'anormal ; cette jeune femme mesure 1 m 55 et pèse 52 Kg.

A l'examen gynécologique, vulve, vagin, col sains.

Au T.V. col normal, utérus de volume normal. On sent l'ovaire droit un peu augmenté de volume et un peu douloureux. Annexes gauches non perçues.

Selle turcique normale. Hyperglycémie provoquée normale.

Cycle de frottis : tous les frottis ont le même aspect ; on ne note pas de signes typiques d'ovulation. Les taux de cornification et de pycnose sont bas. Hypofolliculinie.

Détermination des gonadotrophines urinaires, à 2 reprises : élimination inférieure à 5 unités par 24 heures.

17 C.S. urinaires : 11 et 15,8 mg/ 24 h.

Corticoïdes urinaires : 8 mg par 24 h.

Prégnandiol urinaire : 1,6 mg par 24 h.

Perfusion d'A.C.T.H. de 25 mg pendant 8 heures : réponse normale, aussi bien des 17 C.S. qui montent à 19,5 mg par 24 h. le jour de la perfusion que des corticoïdes urinaires qui montent à 18,6 mg par 24 h. Dans les 24 heures suivant la perfusion, 17-C.S. urinaires 9 mg/ 24 h. Corticoïdes urinaires : 9,1 mg/24 h.

18 jours après la perfusion d'A.C.T.H. la malade saigne pendant 24 heures. Elle est ensuite mise à un traitement par le cortancyl à 4 puis 3 puis 2 comprimés à 5 mg par jour.

Alors qu'avant le traitement les 17-C.S. urinaires étaient à 16,8 mg / 24 h. au 7ème jour du traitement ils sont à 6 mg, au 14e à 6 mg,9 par 24 h. Les corticoïdes urinaires : 3,02 mg par 24 h. avant cortancyl et 1,8 mg par 24 h. au 7ème jour du traitement.

La malade refuse alors de continuer le cortancyl et réclame l'intervention.

Compte-rendu opératoire, le 27.3.58 : utérus de volume normal. Douglas normal ; à droite trompe normale, ovaire de taille normale, 3 x 4 x 2 cm, à gauche trompe normale, ovaire beaucoup plus gros, étalé car présentant un corps jaune ; dimensions : 6 x 1,5 x 3 cm. On fait une résection cunéiforme de l'ovaire droit. Le fragment ovarien réséqué pèse 11 grammes. Résection encore plus large de l'ovaire gauche avec ablation isolée du corps jaune. Le poids du tissu ovarien réséqué, y compris le corps jaune, est de 18 grammes.

Dosage des 17 C.S. sur le sang total de la veine périphérique 45 g pour 100 ml. ; de la veine ovarienne hétérolatérale par rapport au corps jaune : 248 pour 100 cc.

Compte-rendu histologique : ovaire droit : revêtu par une coque fibreuse peu épaisse. Le parenchyme ovarien contient 8 follicules dilatés. La granulosa de ces follicules est soit en dégénérescence complète, soit mince, formée de 2 ou 3 assises de cellules, la couche basale ayant l'aspect de palissade. La thèque, peu importante, ne présente pas de signes d'activité. Ovaire gauche : contient également des follicules dilatés présentant la même architecture que dans l'ovaire droit. Dans l'un de ces follicules toutefois la granulosa contient quelques mitoses et semble avoir une certaine activité. Corps jaune de l'ovaire gauche en activité probablement à la fin de la période d'état.

Au 4ème jour post-opératoire apparaissent des métrorragies de sang rouge prévisibles après l'ablation du corps jaune. Puis des règles régulières s'installent, avec décalage thermique.

7 mois après l'intervention l'examen montre l'existence d'un kyste fonctionnel de l'ovaire droit qui s'est rompu lors de l'examen. Un mois plus tard, la malade se plaint de douleurs pelviennes droites, comme avant l'intervention.

En conclusion, spanioménorrhée et stérilité primaire. Le taux bas de F.S.H. fait penser à une insuffisance hypophysaire gonadotrope. Un traitement par le cortancyl pendant 3 semaines amène une ovulation : un corps jaune est en effet retrouvé à l'intervention. Ce traitement aurait pu donc amener une guérison chez cette malade, mais elle a préféré l'intervention. La résection cunéiforme fut suivie de règles régulières ovulatoires, mais les douleurs dont elle se plaignait avant l'intervention sont réapparues et la stérilité persiste. Néanmoins le recul est insuffisant pour conclure.

CAS N° 15 - Mlle H... 24 ans

Consulte la première fois en Janvier 1957 pour spanioménorrhée. Elle a des règles approximativement tous les 3 ou 4 mois. Ces règles sont souvent hémorragiques et elle a été traitée par des hormones diverses sans aucun succès.

Le développement somatique est normal ; il existe une hypertrichose modérée.

L'examen rendu difficile par la présence d'un hymen montre un utérus paraissant augmenté de volume. Les annexes ne sont pas perçues.

Les frottis vaginaux montrent environ 50 % de cellules basales et 20 à 30 % de cellules basophiles à gros noyau. La courbe thermique est plate. Les 17 C.S. sont à 18,2 mg/ 24 h. Les corticoïdes urinaires sont à 6,4 mg / 24 h. Le prégnandioli urinaire est nul.

Un traitement à la progestérone amène des règles régulières. La malade est mise au cortancyl mais l'effet ne peut en être noté car la malade l'a arrêté spontanément au bout d'un mois.

En Janvier 1958, l'examen découvre un gros ovaire gauche sensible et une cytolyse importante au niveau du frottis. On décide alors d'intervenir.

Compte-rendu opératoire du 10.4.58 : les deux ovaires sont très nettement augmentés de volume et présentent une coque fibreuse nette. Il existe quelques adhérences des ovaires à la paroi pelvienne. On fait une résection ovarienne bilatérale. Prélèvement per opératoire du sang de la veine ovarienne. Dosage des 17 C.S. plasmatiques au niveau du sang périphérique : 92 µg pour 100 ml. au niveau du sang de la veine ovarienne : 170 µg pour 100 ml.

Des règles régulières s'installent après l'intervention avec décalage thermique. Elle a été revue pour la dernière fois le 3.11.58 : l'ovaire gauche très nettement augmenté de volume. Les frottis sont toujours cytolytiques. En conclusion, spanioménorrhée ayant favorablement réagi à la résection cunéiforme des ovaires, mais recul insuffisant.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : fragment d'un ovaire manifestement augmenté de volume, capsule fibreuse peu épaisse dans l'ensemble, mais irrégulièrement répartie ; quelques plaques épaisses par endroits ; stroma épais ; follicules kystiques peu nombreux avec granulosa en dégénérescence. Follicules primordiaux peu nombreux ; un grand follicule plissé avec thèque épaisse ; pas de résidu de corps jaune. Nombreuses plages de

stroma à cellules à grands noyaux. Ovaire droit : coupe n° 1 = capsule plus épaisse, peu de follicules kystiques ; un follicule plissé avec thèque très épaisse, pas de corps jaune, aspect très analogue au précédent. Coupe n° 2 : aspect identique, une zone de stroma quasiment lutéinisée qui doit être en fait la section tangentielle d'une thèque de follicule plissé. Pas de kystique ; pas de résidu de corps jaune.

C.A.S N° 16 - Mme L... 26 ans

Consulte en Juillet 1956 pour hypertrichose et spanioménorrhée.
A été réglée pour la première fois à 15 ans. Ses règles ont toujours été irrégulières mais une grossesse est cependant survenue il y a deux ans.

L'hypertrichose est apparue depuis 4 ans, et depuis l'accouchement une spanioménorrhée s'est installée ; les règles ne surviennent que tous les 3 ou 4 mois.

Avant sa grossesse cette malade avait subi en ville des dosages hormonaux en 1953, montrant le cycle suivant :
gonadotrophines : taux inférieur à 5 U.S. par 24 h.
17 C.S. urinaires : 15 mg / 24 h. Prénandiol au 15^e jour du cycle : 5 mg,3 par 24 h. G.B.S.13 = 21 mg / 24 h.

A son entrée à PORT-ROYAL, l'examen somatique ne montre rien d'anormal sinon une hypertrichose notable ; pas d'hyper-trophie du clitoris.

Au T.V. utérus petit ; dans le cul-de-sac droit on perçoit l'ovaire, de taille normale.

La courbe thermique est plate.

Selle turque normale.

Coelioscopie : à droite, l'ovaire est augmenté de volume, à gauche il n'a pas été vu.

17 C.S. neutres totaux : 20 mg,2 / 24 h. Chromatographie :

vague I	=	6	%
II	=	0	%
III	=	43	%
IV + V	=	41	%
VI+VII	=	7	%
VIII	=	0	%

D.H.A. = 28 % de la totalité des 17-C.S.

Les 3 autres dosages de 17 C.S. suivis de chromatographie sont à peu près identiques.

Compte-rendu opératoire le 28.9.56 : résection cunéiforme des ovaires (le volume des ovaires n'a pas été noté).

Compte-rendu histologique : ovaire droit : ovaire assez massif sans sclérose corticale ; quelques follicules primaires et primordiaux ; un follicule kystique avec granulosa dégénérative et un follicule plissé avec une thèque ; un corps jaune assez récent : 2 mois peut-être. Ovaire gauche : pas de sclérose corticale, pas de follicule kystique ; plusieurs follicules plissés, avec une thèque en bon état.

Entre le 8ème et le 12ème jours post-opératoires, les 17-C.S. urinaires oscillent entre 9,2 et 10,1 mg/24 h.

Des règles régulières apparaissent après l'intervention, mais l'hypertrichose reste inchangée.

Les 17 C.S. dosés deux mois après l'intervention, ne sont plus qu'à 10,9 mg par 24 h. mais une perfusion d'A.C.T.H. 25 mg pendant 8 heures les fait monter à 37,2 mg/ 24 h.

Nous avons actuellement un recul de plus de deux ans ; la malade est toujours bien réglée. D'autres dosages hormonaux n'ont pu être obtenus, la malade se sentant parfaitement guérie.

En conclusion, hypercorticisme surrénalien. Guérison des troubles des règles par résection cunéiforme des ovaires mais pas d'amélioration de l'hypertrichose ni des troubles endocriniens.

CAS N° 17 - Mme S... 30 ans

Vue pour la première fois en Mai 1953, pour aménorrhée, hirsutisme obésité et stérilité primaire.

Aucun passé pathologique digne d'être noté.

Elle a eu ses premières règles à 14 ans. Elles ont été toujours irrégulières, présentant des retards de plusieurs mois parfois suivis de règles abondantes.

Elle est vue en aménorrhée complète depuis 9 mois et elle a présenté quelques crises douloureuses abdominales qui avaient entraîné le diagnostic de salpingite bilatérale.

Elle a subi sans grand succès de nombreux traitements hormonaux surtout à base d'oestrogènes et de progestérone.

L'examen montre une femme petite, présentant une obésité importante répartie sur tout le corps. Elle présente une hypertrichose généralisée à prédominance faciale entraînant des épilations fréquentes. Les poils du mont de Vénus ont une disposition masculine ; les seins sont aussi recouverts de poils. Il n'existe pas de vergetures. Le clitoris est manifestement augmenté de volume.

L'examen gynécologique montre un utérus de volume normal, flanqué de deux masses annexielles du volume approximatif d'une mandarine, très mobiles et parfaitement indolores. On ne note rien d'autre à cet examen.

Un cycle de frottis donne les résultats suivants : tous les prélèvements ont le même aspect et ne présentent pas d'image cyclique. Les cellules sont groupées en placards. On note la présence de mucus. Le test de cornification est constamment bas. Hypofolliculinie.

Les 17 cétostéroïdes sont à 9 ng par 24 heures ; la séparation chromatographique n'est pas satisfaisante.

On fait alors le diagnostic de syndrome de STEIN-LEVENTHAL et on conseille à la malade une intervention qu'elle envisage avec réticence.

Elle est examinée à nouveau le 6.12.54 où les mêmes signes cliniques sont observés. La malade est revue le 23.1.56 ; elle a eu trois menstruations depuis Décembre 1954 et la masculinisation s'est nettement aggravée, surtout au niveau de la face. On décide donc d'intervenir pour faire une résection ovarienne.

Compte-rendu opératoire : présence de deux gros ovaires blancs nacrés du volume d'une très grosse prune, présentant une coque épaisse de plusieurs millimètres. Il s'agit véritablement d'ovaires porcelainés. On fait à droite une résection en quartier d'orange d'un tiers environ du parenchyme ovarien et à gauche une résection

avec décortication de la surface ovarienne. L'utérus paraît de volume normal. Les trompes sont en bon état.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : sclérose corticale intense avec follicules kystiques et granulosa dégénérative, thèque à grosses cellules lipidiques le long d'un follicule plissé en dégénérescence. Pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia. 2ème coupe de l'ovaire gauche : tissu scléreux avec une petite bande de granulosa, d'un follicule plissé et quelques follicules cavitaires. Ovaire droit : sclérose corticale intense ; quelques follicules kystiques à granulosa atrophique, stroma dense ; très peu de tissu noble ; un follicule plissé en pleine dégénérescence, pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia.

Après l'intervention, des règles régulières apparaissent.

Le taux de 17 C.S. le 8ème jour post-opératoire est de 7mg4.

Trois mois après l'intervention, il est à 11 mg. La chromatographie montre les chiffres suivants :

vague	I	=	1 %
	II	=	4 %
	III	=	44 %
	IV & V	=	38 %
	VI & VII	=	9,8%
	VIII	=	1,7 %
	D.H.I.A.	=	20,4 % des 17 C.S. totaux.

Le frottis vaginal montre la présence d'une picnose avec kératinisation complète suggérant un état hyperfolliculinique. Elle est revue un an après l'intervention ; elle a des règles très régulières, a maigri de 9 Kg spontanément ; sa morphologie extérieurement a beaucoup changé.

Le 28.10.57 la malade signale que ses dernières règles normales remontent au 16 août et une réaction biologique de grossesse a été faite et a été positive. Cette grossesse a évolué normalement, mais dès le début du travail le fœtus se met en présentation transversale et on fait une césarienne qui montre l'existence d'un volumineux myome du segment inférieur de la taille d'une orange. Au cours de l'intervention la vérification des ovaires a montré qu'ils avaient une taille sensiblement normale, un aspect extérieur tout à fait normal.

En conclusion, spanioménorrhée extrême, hirsutisme, obésité et stérilité, guéris par résection cunéiforme des ovaires.

CAS N° 18 - Elle P... 28 ans.

Consulte en Février 1957 pour spanioménorrhée et pertes blanches. Les premières règles sont apparues à 12 ans, mais la menstruation a toujours été irrégulière.

De plus, les règles étaient souvent très abondantes, si bien qu'à l'âge de 13 ans et 16 ans un curetage a été pratiqué.

L'examen histologique au moment du dernier curetage aurait montré : "Muqueuse en phase de prolifération légèrement hyperplasique."

Depuis ce 2ème curetage les hémorragies ne se renouvellent plus mais les cycles sont irréguliers, survenant tous les 3 ou 4 mois.

Il s'agit d'une jeune femme blonde, mais avec une hypertrichose marquée, sur la face, la lèvre supérieure, les joues et le menton. La malade est obligée de se raser. Poils nombreux sur la face postérieure des cuisses, sur le pubis, losange pubien.

A l'examen génital, vulve normale, clitoris normal, utérus normal, annexe droite non perçue, annexe gauche : on sent un gros ovaire.

Selle turcique normale, hyperglycémie provoquée normale, courbe de température plate, frottis vaginal : cytolyse.

17 C.S. 12,5 mg à plusieurs reprises.

Corticoïdes urinaires : 6,2 mg par 24 h.

Compte-rendu opératoire le 28.2.57 : utérus en antéflexion normale ; il présente un myome sessile de la taille d'une petite mandarine au niveau de la corne droite. Trompes normales, ovaïres gros, allongés, à surface lisse, mais on peut voir des follicules sous-jacents. A droite, décortication de l'ovaire suivi d'une résection partielle, à gauche, résection partielle, myomectomie.

Compte-rendu histologique : ovaire droit : sclérose corticale marquée ; rares follicules primordiaux ; stroma épais, peu de follicules kystiques ; quelques corpora albicantia ; un follicule plissé, très dégénératif. Ovaire gauche : stroma épais, deux follicules kystiques en pleine dégénérescence ; une incidence de coupe a intéressé un corps jaune récent, très partiellement.

Depuis deux ans, cette malade est parfaitement réglée, tous les 28 à 30 jours, mais elle se plaint toujours de pertes blanches et un médecin consulté en ville fait le diagnostic de salpingite et la traite par des antibiotiques. Il existe en effet à l'examen une masse annexielle gauche qui est probablement un gros ovaire.

En Mars 1958, les dosages hormonaux sont les suivants :

17 C.S. urinaires : 13,4 mg par 24 h.

Corticoïdes urinaires : 5 mg par 24 h.

Prégnandiols en phase folliculaire : indosable.

En conclusion, guérison des troubles des règles qui persistaient depuis 16 ans, par résection cunéiforme des ovaires.

Consulte en Octobre 1957 pour spanioménorrhée extrême, stérilité primaire et obasité ; elle a été régulièrement réglée jusqu'à l'âge de 17 ans. Puis surviennent des irrégularités : règles tous les 2 ou 3 mois.

Elle est mariée depuis 10 ans, sans jamais avoir été enceinte. Les règles actuellement surviennent 2 ou 3 fois par an.

Depuis 3 ans la malade a remarqué un développement anormal de ses poils. Cette hypertrichose peut probablement être rattachée à des traitements androgéniques qu'elle a subis. En effet, depuis 12 ans, elle a vu de nombreux médecins qui ont prescrit des traitements hormonaux multiples et variés, qui n'ont pas amélioré ses troubles.

Il s'agit d'une femme d'1 m 51 pesant 69 Kg.

L'obésité est gynoïde. L'hypertrichose est surtout nette au niveau des membres inférieurs, des avant-bras, au niveau du menton. La malade est obligée de se raser, d'épiler la moustache.

La voix est grave.

Par ailleurs, l'examen somatique est normal, la tension à 11-6. A l'examen génital, les organes génitaux externes sont normaux, l'utérus normal ; les annexes non perçues.

Le métabolisme de base est normal ; l'hyperglycémie provoquée normale, les cordes vocales normales. Fond d'oeil, champ visuel normaux ; selle turcique normale. Cholestérol 2 g 55. Frottis vaginal : cytolyse ; hypofolliculinie nette ; il existe entre 70 et 80 % de basophiles à gros noyaux.

Gonadotrophines urinaires : taux entre 9 et 18 unités par 24 heures.

17 C.S. urinaires : 13,4 - 14,3 et 13,2 mg par 24 h.

Chromatographie : vague I = 9 %

II = 0

III = 11 %

IV+V = 68 %

VI + VII = 11 %

D.H.E.A. = 7 % de la totalité des 17 C.S.

Corticoïdes urinaires : 4,6 et 3 mg par 24 h.

Perfusion d'A.C.T.H. : 25 mg en perfusion de 8 heures ; réponse normale. Les 17 C.S. passent de 14 à 24 mg par 24 heures au cours de la perfusion pour redescendre à 11 mg le lendemain de la perfusion. Les corticoïdes urinaires passent de 3 à 23 mg par 24 heures le jour de la perfusion pour redescendre à 4 mg le lendemain de la perfusion.

Entre la perfusion d'A.C.T.H. et l'intervention, la malade a eu une menstruation spontanée avec décalage thermique, alors qu'elle n'avait pas eu de règles depuis 6 mois.

Compte-rendu opératoire, le 22.1.58 : utérus de taille normale, trompes normales ; ovaires blancs, extrêmement durs. Ovaire gauche : 3 x 5 x 2 cm. Ovaire droit : 2,5 x 5 x 2 cm. Echec de cathétérisme de la veine ovarienne. Résection cunéiforme des deux ovaires ; biopsie d'endomètre.

Compte-rendu histologique : muqueuse utérine : fragment en début de sécrétion ; ovaire gauche : sclérose corticale marquée ; pas de follicules primordiaux ; plusieurs follicules kystiques avec granulosa tantôt mince tantôt épaisse mais assez dégénérative. Thèque épaisse par endroits ; corpora albicantia. Ovaire droit : sclérose inexistante, plusieurs follicules kystiques à granulosa dégénérative ; un corps jaune récent en période d'état.

Apparition de règles régulières après intervention, avec décalage thermique.

En conclusion : spanioménorrhée extrême, stérilité primaire et obésité. Guérison des troubles des règles par résection cunéiforme des ovaires.

CAS N° 20 - Mlle T... 26 ans

Consulte en Juillet 1957 pour spanioménorrhée. Les premières règles sont apparues à 13 ans, toujours irrégulières, mais depuis l'âge de 16-17 ans, elles s'espacent de plus en plus. Elles ne surviennent plus que 2 ou 3 fois par an.

Des traitements endocriniens nombreux ont été tentés sans grand succès.

A son entrée dans le Service l'aménorrhée date de 6 mois.

Il s'agit d'une femme d' 1 m 69 pesant 70 Kg.

La vulve, le vagin, le clitoris, le col sont normaux.

L'utérus est petit, en antéversion, les annexes non perçues.

17 C.S. urinaires : 23 et 28 mg par 24 heures. Chromatographie :

vague I = 9 %

II = 0

III = 17 %

IV + V = 63 %

VI+VII = 9 %

VIII = 0

D.H.E.A. = 2,8 % de la totalité des 17 C.S.

Corticoïdes urinaires : 11,3 mg par 24 heures.

Compte-rendu opératoire le 25.7.57 : utérus de volume normal ; les deux ovaires sont de taille normale, blanc nacré. Résection cunéiforme des deux ovaires.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : sclérose corticale très marquée ; nombreux follicules primordiaux ; follicules kystiques à granulosa dégénérative ; nombreux follicules atrétiques. Pas de corps jaune ; pas de corpora albicantia. Sur le bord de la coupe un fragment très petit de follicules plissés avec thèque. Ovaire droit : fragment petit et peu riche en follicules ; quelques follicules kystiques atrétiques ; sclérose corticale plus discrète que dans l'autre ovaire. Pas de corps jaune.

Au 7ème jour post-opératoire les 17 C.S. urinaires sont à 23,2 mg, les corticoïdes urinaires sont à 5,4 mg. par 24 heures.

Un mois après l'intervention, la malade a eu des règles normales, puis elle est régulièrement réglée tous les mois, 5 jours par mois.

Six mois après l'intervention, les 17 C.S. urinaires sont à 36 mg par 24 heures.

Un an après l'intervention, les 17 C.S. urinaires sont à 28,5 mg par 24 h. La D.H.I.A. à 5,4 mg par 24 h. Les corticoïdes urinaires à 3 mg. Le prégnandiol à 0,9 mg par 24 h. en phase folliculaire.

En conclusion, hypercorticisme surrénalien. Guérison de la spanioménorrhée par résection cunéiforme des ovaires, mais pas de changement dans l'excrétion des stéroïdes.

CAS N° 21 - Mlle P...

Vue pour la première fois en Février 1946, alors qu'elle avait 19 ans.

Réglée à 16 ans, toujours irrégulièrement.

Depuis 2 ans, présente des ménorragies traînantes, séparées par des périodes d'aménorrhée pendant 2 à 3 mois.

L'examen gynécologique, difficile, ne révèle rien d'anormal.

Soignée pendant les années 1946 et 1947 par l'hormone mâle à petites doses et la progestérone, sans grandes améliorations.

On la revoit en Octobre 1948, alors qu'elle est aménorrhéique depuis 3 mois.

Les frottis vaginaux extemporanés montrent qu'il n'y a pas d'atrophie.

Une courbe de température demandée montre une absence persistante de décalage thermique.

On recommence à la traiter par la progestérone.

Elle est de nouveau revue en Juin 1951. Les périodes d'aménorrhée deviennent de plus en plus longues ; elles durent 6 mois.

On conseille la radiothérapie hypophysaire et ovarienne.

En Mai 1952, après le traitement, les cycles sont régularisés, les règles sont plus fréquentes mais toujours hémorragiques.

Puis les irrégularités recommencent, entrecoupées de métrorragies qui la fatiguent.

Elle est revue en Novembre 1957, parce qu'elle a saigné de façon beaucoup plus marquée après une période d'aménorrhée.

Rien de net au toucher rectal, mais on est frappé par une augmentation de l'hypertrichose qui était relativement discrète. Elle a augmenté à la lèvre supérieure, aux seins et sur la ligne blanche.

Des frottis sont cytolytiques.

Les 17 C.S. urinaires sont à 15,8 - 18,8 et 21,4 mg par 24 h.

La séparation de la chromatographie est défectueuse.

On décide d'intervenir, la malade refusant la cortisone.

Intervention le 11.12.57 : l'utérus est sensiblement normal. Les 2 ovaires sont nettement augmentés de volume. La capsule n'est pas véritablement porcelainée, mais certainement épaissie ; il existe de nombreux follicules kystiques. L'ovaire droit est plus augmenté de volume que le gauche. On fait des deux côtés une résection cunéiforme, enlevant à peu près un tiers du parenchyme ovarien. Prélèvement de sang au niveau de la veine ovarienne.

Dosage des 17 C.S. dans le sang total périphérique : 89 µg pour 100 ml. ; dans le sang de la veine ovarienne : 363 µg p. 100 ml.

Compte-rendu histologique : ovaire gauche : sclérose corticale très discrète, follicules primordiaux. Nombreux follicules atrétiques ; quelques follicules kystiques avec granulosa dégénérée, un petit follicule plissé avec thèque et corps jaune ; pas de corpora albicantia. Ovaire droit : aspect analogue ; grands follicules kystiques. Un corpora albicantia.

La malade a eu des règles un mois après l'intervention et, depuis (recul d'un an) elle est parfaitement réglée, avec décalage thermique net.

La malade a changé d'aspect ; alors qu'elle avait un aspect plutôt masculin, qu'elle était très timide et ne parlait guère, sa morphologie a changé, la poitrine a manifestement augmenté de volume, elle s'intéresse à sa toilette. Elle a découvert tardivement les sorties avec les garçons et les charmes de la danse. Tout l'entourage a été frappé par cette transformation du comportement affectif.

Les frottis vaginaux sont normaux ; les 17 C.S. urinaires à 14,7 mg par 24 h.

En conclusion, spanioménorrhée, apparemment isolée, avec de gros ovaires, guérie par la résection cunéiforme.

CAS N° 22 - Mme V...

Vue pour la première fois en Décembre 1943, alors qu'elle était âgée de 12 ans. Amenée par sa mère pour une obésité avec une légère hypertrichose.

Aucun antécédent pathologique digne d'être noté.

Développement récent des seins et des poils ; seins déjà volumineux. Hypertrichose de la lèvre supérieure et des membres. Cyanose des extrémités. Apathie mentale.

Rien à l'examen. Toucher rectal difficile.

Métabolisme de base normal.

Dosage des cétones stéroïdes : 11,3 mg par 24 heures.

On la traite à l'extrait thyroïdien.

Revue en Octobre 1945 : la menstruation s'est établie mais très irrégulièrement et aboutit à des métrorragies importantes qui ont entraîné une transfusion.

Des doses importantes d'oestrogènes ont permis d'arrêter le saignement.

Actuellement l'aménorrhée date de 3 mois.

Radio du crâne, selle turcique normale. Glycémie normale.

Fond d'oeil normale. Métabolisme de base normal.

On lui trouve un aspect cushingoïde.

À l'examen ; obésité 52 Kg pour 1 m 46. L'hypertrichose a augmenté. Seins volumineux.

Le toucher rectal, très difficile car la malade ne se laisse pas examiner, ne montre rien d'anormal.

On décide de lui faire de la progestérone à doses rythmées, à la suite de quoi elle présente des saignements réguliers pendant le temps où elle fait le traitement. Puis elle l'arrête et ses règles viennent irrégulièrement avec des retards de 1 mois à 6 semaines, mais non hémorragiques.

Elle est revue en Novembre 1951. Elle est mariée depuis 1 an. Elle vient consulter pour leucorrhée, irrégularités menstruelles et stérilité ? L'examen gynécologique montre un utérus plutôt petit et deux masses annexielles du volume d'une grosse mandarine, indolores et mobiles, très dures.

On fait le diagnostic de kystes de l'ovaire bilatéraux, probablement dermoïdes.

Intervention le 13.12.51 : on trouve un utérus de volume sensiblement normal et deux très gros ovaires du volume d'une mandarine, présentant des follicules kystiques multiples avec des plaques de sclérose périphériques, sans qu'il s'agisse de véritables ovaires porcelaine. On fait une résection bilatérale en quartier d'orange, mais certainement très insuffisante.

Elle est revue deux ans après : elle souffre de l'abdomen, elle est toujours stérile. Les règles se sont un peu réguliérisées ; les cycles durent 40 à 45 jours. A l'examen on sent un gros ovaire gauche.

On demande alors des examens hormonaux qui n'ont pas été faits.

La malade disparaît à nouveau et revient en février 1957 : elle a subi de nombreux examens demandés par M. le Docteur PALMER.

L'examen montre des ovaires augmentés de volume des deux côtés mais surtout à gauche ; elle est toujours stérile et ses cycles sont irréguliers.

Examens pratiqués à la demande du Docteur PALMER :

En Novembre 1953 : Biopsie d'endomètre : état folliculinique ; endomètre paraissant relativement indifférent aux actions hormonales (25e jour du cycle, cycle de 28 jours).

Hystérosalpingographie : utérus à fond arqué ; excellent passage tubo-péritonéal à gauche ; coelioscopie : trompe gauche d'apparence normale, voile adhérentiel masquant entièrement ovaire et pavillon gauche.

Dosages JAYLE : G.B.S. 10e jour : 15 ; 22e jour : 21.

P.G. 10e jour : 1,6 ; 22e jour : 3 mg.

17 C.S. 10e jour : 5,4 mg ; 22e jour :

Folliculine : 10e jour : 30 ; 22e jour : 30.

Conclusions (M. le Pr JAYLE) hyperfolliculinie en phase folliculaire ; insuffisance lutéale relative.

En Janvier 1954 : séances de radiothérapie stimulante, hypophyso-ovarienne, selon la technique de CAPLAN.

Conclusions de M. le Docteur PALMER, le 10.3.57 : il est à noter que l'endomètre n'a été contrôlé qu'une seule fois et ressemblait à une métrose de réceptivité. La coelioscopie a démontré l'existence d'une capsule péri-tubo-ovarienne, mais il est possible qu'il y ait un pavillon sain en compagnie d'un ovaire sub-normal dans la capsule.

On demande une courbe thermique ; le cycle est biphasique avec longue période folliculinique, l'hyperthermie durant 10 jours.

Une biopsie d'endomètre, faite en phase d'hyperthermie, montre une image sécrétoire.

17 C.S. : 11,7 et 13,7 mg par 24 h. Chromatographie mal séparée.

En Septembre 1957 la situation est la même et, devant le volume cliniquement apprécié des ovaires on décide de réintervenir pour faire une large résection ovarienne.

Intervention le 4.10.57 : on tombe sur de multiples adhérences pariétales. Les 2 ovaires apparaissent encapuchonnés et comme rétro-péritonéaux, étroitement adhérents à la face postérieure des ligaments larges ; les pavillons des trompes sont étalés à la surface de ces ovaires qui sont augmentés de volume et présentent les dimensions d'une petite mandarine. L'essai de décollement des annexes droites est très difficile et très hémorragique. Il aboutit

à la fragmentation de l'ovaire et oblige à pratiquer une annexectomie droite.

À gauche où l'ovaire est plus libre on résèque environ les deux tiers du parenchyme. Intervention très hémorragique.

Compte-rendu histologique : ovaire droit : fragment de trompe adjacent à un fragment ovarien présentant des hémorragies importantes dans le stroma et peu de structure reconnaissable. Sur une autre coupe sclérose corticale évidente, follicules kystiques avec granulosa dégénérative, pas de corps jaune ni de corpora albicantia. Ovaire gauche : énorme coque scléreuse ; quelques follicules kystiques, l'un avec une thèque scléreuse et quelques corpora albicantia. 2e coupe de l'ovaire gauche : fragment ovarien contenant un corps jaune récent et de nombreux corpora albicantia.

Au 7ème jour post-opératoire, 17 C.S. : 13,7 mg par 24 h.

La malade est revue régulièrement. Les règles surviennent maintenant tous les 28 à 30 jours, mais toujours pas de grossesse.

En conclusion, troubles des règles et gros ovaires, échec d'une résection cunéiforme trop parcimonieuse, stérilité par adhérences tubo-ovariennes.

CONTENAIRES

Avant d'analyser nos résultats, qu'il nous soit permis de nous justifier sur un point précis : on aura pu constater, à la lecture de nos observations, qu'aucun plan systématique d'exploration hormonale n'a été suivi. On pourra nous le reprocher. Mais, au fur et à mesure que nous avançons dans la connaissance de cette affection, nos idées se modifiaient ; de plus, un certain nombre de nos malades ont refusé de se soumettre à de longues explorations endocrinologiques avant l'intervention.

Quoi qu'il en soit, un certain nombre de constatations se dégagent de l'étude de nos cas cliniques.

Le choix qui a guidé nos recherches était celui des effets de la résection cunéiforme dans les troubles des règles avec anovulation. Les malades se répartissent de la façon suivante :

métrorragies isolées	2
métrorragies entrecoupées de périodes d'aménorrhée	4
aménorrhée primaire	2
aménorrhée secondaire	3
spanioménorrhée	11
total	22

Sept femmes se plaignaient de stérilité.

Douze d'entre elles étaient hirsutes : 7 fois modérément ; 5 fois d'une façon importante.

Six d'entre elles avaient cliniquement de gros ovaires : 9 fois une augmentation de volume ovarien fut trouvée à l'intervention.

Nos résultats ont actuellement un recul de 1 à 5 ans ; ils nous paraissent particulièrement encourageants.

En effet, 16 fois nous avons obtenu un résultat favorable ;
3 fois un résultat partiel ;
3 fois un échec complet.

Analyse de nos échecs.

Mlle V. (10) avait un syndrome d'ARGONZ del CASTILLO : aménorrhée galactorrhée, ayant été méconnu avant l'intervention. Il n'est pas surprenant de constater un échec.

Dans le cas de Mlle Y. (8) la légitimité de la résection cunéiforme est a priori discutable : aménorrhée de 8 ans faisant suite à une menstruation spontanée unique, signes d'hypocœstrogénie manifestes (démontrés par les frottis, la biopsie d'endomètre), et insuffisance hypophysaire gonadotrope. Mais nous avons des cas semblables et aussi nets, qui ont guéri. Nous pensons qu'ici l'échec est dû à la résection trop parcimonieuse de l'ovaire. La meilleure preuve en est que cette jeune femme qui, depuis 8 ans, n'avait pas eu de règles spontanées, a eu, exactement, 4 et 8 semaines après l'intervention, 2 menstruations normales. Puis, l'aménorrhée s'est de nouveau installée. Ainsi donc, pour que l'intervention soit efficace, le prélèvement doit être suffisamment grand. Déjà INGERSOLL avait attiré l'attention sur ce point.

L'échec de la résection cunéiforme dans le cas de Mlle A. (1) vient probablement du fait qu'elle ne rentre pas dans le cas de notre syndrome : elle n'avait en effet pas d'anovulation (présence de corps jaune sur le prélèvement ovarien, endomètre en début de sécrétion). L'amélioration passagère de ses métrorragies doit être mise sur le compte du curetage biopsique pratiqué 8 jours avant l'intervention.

Analyse des résultats partiels.

Madame V. (22) avait subi pour métrorragies et phases d'aménorrhée, une résection cunéiforme en 1951, que Monsieur le Professeur VARANGOT juge, à la lumière actuelle des faits, très insuffisante. Néanmoins, les métrorragies avaient disparu ; il persistait une irrégularité menstruelle légère, mais pas d'anovulation. Une stérilité persistante, la présence de 2 gros ovaires, la notion de résection antérieure insuffisante, fait qu'une réintervention est décidée : l'origine de la stérilité est manifestement mécanique ; les ovaires sont encapuchonnés dans de multiples adhérences. Là encore, il nous faut insister sur l'importance d'une exérèse large et complète.

Le cas de Mlle D. (13) est plus complexe. Les résultats, interprétés dans le laboratoire du Docteur JAYLE, sont tantôt en faveur d'un hyperpanhypuitarisme, tantôt d'une hyperandrogénie (ovarienne ou surrénale). Il nous semble que l'augmentation

considérable des FSH > 100 U. fasse plutôt penser à une ménopause précoce. Quoi qu'il en soit, cette jeune femme qui était réglée une fois par an, présente des menstruations régulières après la résection cunéiforme. Malheureusement elles ne sont pas ovulatoires. Elle représente l'unique malade de notre série qui ait eu des taux aussi considérables de gonadotrophines urinaires.

Madame P. (5) réunissait tous les critères du syndrome décrit par STEIN et LIVENTHAL : aménorrhée avec parfois métrorragies, gros ovaires perceptibles, bien qu'elle ait eu une très légère élévation des 17 cétostéroïdes. La résection cunéiforme a amené une guérison d'un an ; puis les troubles sont réapparus, jugulés pendant encore un an par un traitement de 3 semaines au cortancyl. Mais les métrorragies reprennent et des douleurs apparaissent ; la biopsie d'endomètre montre une sécrétion et cependant la stérilité persiste. Ce serait peut-être là l'indication d'une reprise du traitement cortisonique.

Analyse des résultats favorables.

16 femmes ont donc favorablement réagi à la résection cunéiforme, c'est-à-dire 72 %. Comment se répartissent-elles ?

Signes fonctionnels	Nombre de cas favorables	Nombre total
- métrorragies isolées	1	2
- métrorragies + périodes d'aménorrhée	2	4
- aménorrhée primaire	2	2
- aménorrhée secondaire	1	3
- spanioménorrhée	10	11

Nous considérons que les résultats sont favorables lorsque des menstruations normales, ovulatoires, se sont installées après l'intervention.

Quant aux résultats sur la stérilité, ils sont plus médiocres. Sur 10 femmes mariées, 7 se plaignaient de leur stérilité ; 3 avaient une stérilité volontaire. Sur ces 7 femmes, une, Madame V. (22) avait une stérilité tubaire. Parmi les 6 autres, 3 sont devenues enceintes, respectivement 2 mois, 6 mois et 18 mois après l'intervention. L'une a fait un avortement au terme de 3 mois. Les deux autres ont mené leur grossesse à terme sans traitement.

Peut-on, en comparant les échecs et les guérisons, prédire par la présence d'un signe clinique ou par les résultats d'un examen hormonal, les suites de la résection cunéiforme ? En d'autres termes, existe-t-il un signe qui puisse nous guider pour une indication opératoire, devant des troubles des règles et une anovulation ?

Non, il n'en existe pas, nous sommes formels. Et pourtant, il n'y a aucune homogénéité dans le choix de nos malades. Sur le plan clinique, 6 d'entre elles seulement avaient de gros ovaires ; chez 3 autres (n° 6, 15, 21) une gynécographie ou une coclioscopie auraient pu les découvrir avant l'intervention.

Parmi ces 9 malades, 2 ont eu des résultats partiels (n° 5, 22) tandis que parmi les 13 qui n'avaient pas de gros ovaires, 4 n'ont pas tiré un bénéfice net de la résection cunéiforme et 9 ont été guéries.

Sur le plan hormonal, 12 sur 22 avaient un trouble quelconque de l'élimination soit des FSH soit des 17-C.S. : 7 d'entre elles ont guéri.

1°) Etude de l'élimination des gonadotrophines urinaires.

3 fois l'élimination urinaire des gonadotrophines était inférieure à 5 unités.

2 malades sur 3 ont néanmoins guéri.

Ces constatations sont en contradictions avec celles de HAAS et RILEY, de EVANS et RILEY (1958) pour lesquels un taux bas de FSH est une contre-indication formelle. Nous pensons néanmoins que l'on peut parler d'insuffisance hypophysaire gonadotrope, bien que les dosages n'aient pas été répétés à plusieurs reprises.

Signalons également que dans le cas de Madame L. (16) le taux bas de FSH était associé à un hypercorticisme surrénal, fait déjà signalé par PHILIPP et STANGE.

2°) Etude des 17-cétostéroïdes.

Nous insisterons particulièrement sur le cas de 3 femmes qui avaient un hypercorticisme surrénalien :

- Madame L. (16) spanioménorrhée ; hirsutisme ; 17-C.S. = 20 mg. ; D.H.I.A. = 6 mg ; guérison des troubles des règles ;

deux mois après l'intervention, les 17-C.S. sont à 10,5 mg, mais la perfusion d'A.C.T.H. les fait monter à 37,2 mg/24 heures.

- Elle S. (7) aménorrhée primaire ; hirsutisme ; 17-C.S. = 26,6 mg /24 h. ; D.H.I.A. 11 mg. Guérison de l'aménorrhée mais les troubles d'élimination hormonale persistent inchangés.

- Elle T. (20) spanioménorrhée ; hirsutisme ; 17-C.S. = 28,7 mg /24 h. ; D.H.I.A. normale. Guérison de la spanioménorrhée. Dans les suites opératoires l'hypercorticisme est manifeste : 17-C.S. = 28,5 mg ; D.H.I.A. = 5,4 mg.

Ce sont donc là trois malades qui avaient un hypercorticisme modéré ; elles représentaient l'indication type d'un traitement cortisonique. Nous avons pratiqué la résection cunéiforme par esprit de système : quelle n'a pas été notre surprise de constater la guérison des troubles des règles.

A leur propos, il est légitime de soulever le problème du choix du traitement : intervention ou cortisone. La logique veut qu'un traitement pathogénique soit préféré en pareil cas : la cortisone en effet aurait pu, pendant la durée de son administration, corriger les troubles métaboliques, freiner la production des androgènes surrénaux. Mais le traitement aurait dû être poursuivi pendant de longs mois, voire des années. Le problème qui se pose est le suivant : n'est-il pas imprudent, pour des troubles en somme mineurs, d'astreindre les malades à un traitement de longue haleine, nécessitant des contrôles fréquents, et comportant par ailleurs des dangers bien connus ? Le choix doit être fonction de considérations personnelles, des conditions sociales et du désir de la malade.

En tenant compte de ces 3 malades, l'étude de l'élimination urinaire des 17-C.S. neutres totaux nous conduit aux observations suivantes :

9 fois le taux des 17-C.S. dépassait 15 mg/24 h. à des examens répétés : 5 fois les chiffres étaient entre 20 et 30 mg : 3 d'entre elles (déjà étudiées) avaient un hypercorticisme prouvé par l'augmentation de la D.H.I.A. : elles ont guéri. Les 2 autres n'ont pas réagi à la résection cunéiforme ; l'une était atteinte de maladie d'Argonz del Castillo. L'augmentation des 17 C.S. dans cette affection a été reportée à plusieurs reprises.

4 fois les chiffres des 17-C.S. étaient compris entre 15 et 20 mg/24 h. (n° 2, 14, 15, 21) ; elles ont toutes favorablement réagi à la résection cunéiforme.

Que deviennent les 17-cétostéroïdes après l'intervention ?

- Nous avons dosé les 17-cétostéroïdes dans les 10 jours post-opératoires, dans 9 cas. Alors que le taux moyen d'excrétion de ces 9 femmes était de 16,7 mg / 24 h. avant l'intervention, il est tombé à 8,6 mg / 24 h. dans les 10 jours post-opératoires.

On sait qu'après tout stress chirurgical qui réalise une augmentation de l'A.C.T.H.émie, les 17-cétostéroïdes augmentent pendant quelques jours puis sont déprimés à des taux inférieurs à leur taux initial. Ces modifications post-opératoires sont parallèles mais moins nettes que celles des corticoïdes (HALLÉ 1957).

Nos résultats sont donc en accord avec ces données. Si nous nous permettons d'attirer l'attention sur ce sujet, c'est parce que différents auteurs ont conclu à une baisse des 17-cétostéroïdes définitive sur le vu d'un seul dosage pratiqué dans les suites opératoires immédiates.

- Par contre, le taux moyen d'excrétion calculé à distance de l'intervention (dans les mois ou années suivantes) n'a pas varié par rapport au taux antérieur pré-opératoire : 15 mg / 24 h. contre 16 mg / 24 h. chez 13 malades. Nous remarquons cependant qu'une d'entre elles a eu une augmentation paradoxale de ses 17-cétostéroïdes : elle présente cependant tous les signes cliniques de la guérison (Mlle G. n° 4) tandis que 2 ont eu une baisse des 17-cétostéroïdes : Mlle Y. n° 8, alors que ses 17-C.S. étaient dans les limites normales, de 14 à 7 mg ; et Mme L. n° 16, où malgré la baisse des 17-C.S. une perfusion d'A.C.T.H. a montré la persistance du trouble hormonal.

- Le fractionnement des 17-cétostéroïdes a été effectué chez 7 malades avant l'intervention par la méthode chromatographique de DINGELANSE : 4 fois la séparation des différentes vagues a été défectueuse. Dans les 3 cas restants les résultats sont les suivants :

	17-CS	VAGUE	VAGUE	VAGUE	VAGUES	VAGUES	VAGUE	D.H.I.A.	
n°	urinaires :	I	II	III	IV & V	VI & VII	VIII	% des 17 :	
	en mg/24h :	en pourcentage des 17-cétostéroïdes totaux						CS totaux :	
E.	10,7	3,73	3,80	18,65	55,5	15,76	2,5	non fait	
	8,7	-	-	10,6	78,3	10,8	-	0	
)	12,5	-	-	16	67,9	8,3	-	9,5	
F.	13,2	9,3	-	11	68,3	11,3	-	7	

Taux comparatifs des 17-cétostéroïdes urinaires
avant et après l'intervention, en mg / 24 h.

Cas N°	Avant Résection Cunéiforme	Dans les 10 j. post-opératoires	A distance de l'intervention
1	20,9	13,2	-
2	17,6	-	13-21
3	5,2	4,9 7,3	7,2
4	10,4	-	20
5	10,7	-	16,5 10,7
6	11,1	-	-
7	26,6	4,6	25
8	14,2	-	7,2
9	8,2	-	-
10	23,1	-	17,5
11	11,9	-	-
12	8,5	6,6	-
13	11,2	-	15
14	15,8	-	-
15	18,2	-	-
16	20,2	10	10,9
17	9	7,4	11
18	12,5	-	13,4
19	13,4	-	-
20	28,7	23,2	36,8
21	18,8	5,5 7,7	14,7
22	13,7	4,6	-

Aucune conclusion ne peut être tirée d'un si petit nombre de cas.

Nous avons effectué 6 fois des chromatographies post-opératoires : 3 fois ces chromatographies ont été effectuées dans les 10 jours post-opératoires ; nous n'en tiendrons pas compte étant donné les modifications physiologiques qui surviennent dans ces conditions, réalisant une hyper-A.C.T.H.émie.

Quant aux 3 autres, aucune étude comparative ne peut être faite avec les chromatogrammes antérieurs à l'intervention, car ceux-ci ont été mal séparés. En voici néanmoins les résultats :

	: 17-CS	: VAGUE	: VAGUE	: VAGUE	: VAGUES	: VAGUES	: VAGUE	: D.H.I.A.:
Cas n°	: urinaires:	I	: II	: III	: IV & V	: VI & VII:	VIII	: en % des:
	: en mg	:	:	:	:	:	:	: 17-C.S.:
	: par 24 h.:	en pourcentage des 17-cétostéroïdes totaux						: totaux :
	: 15,9	: 0	: 4,3	: 6,8	: 79	: 8,8	: 0	: 3,7 :
Mme C.	: 15,5	: 0	: 0,9	: 9,5	: 81	: 9	: 0	: 1,7 :
(2)	: 21,8	: 0	: 0	: 21	: 51	: 17	: 0	: 12 :
	: 15	: 0	: 9,1	: 26	: 44	: 20	: 0	: :
Mme P.	: 9	: 8,8	: -	: 13	: 70	: 6	: 0	: 4,6 :
(5)								
	: 11	: 1,4	: 4,2	: 44	: 38	: 9,8	: 1,7	: 20,4 :
Mme S.	: 8,2	: 7,7	: 1,7	: 23	: 54	: 13,1	: -	: 10,2 :
(17)								

- Nous avons dosé les 17-cétostéroïdes plasmatiques dans le sang veineux périphérique chez 12 de nos malades. Parallèlement et au même moment, nous avons recueilli chez 7 d'entre elles (+ 2 que nous n'avons pas rapportées ici car elles ont été perdues de vue après l'intervention) le sang de la veine ovarienne, et y avons, par la même technique, recherché également les 17-cétostéroïdes plasmatiques.

Nos recherches appellent certains commentaires.

L'activité androgénique du plasma périphérique est normalement assez faible. WEST et collaborateurs n'ont pu détecter de testostérone endogène ou de 17-cétostéroïdes libres dans le sang d'animaux ou d'hommes, en 1951. Cependant, depuis lors, d'autres chercheurs ont constaté la présence de quantités significatives de 17-cétostéroïdes endogènes dans le sang humain périphérique.

Ainsi GARDNER (1953) a trouvé des taux de 40 à 130 μg chez l'homme et de 25 à 100 μg chez la femme, par 100 ml de plasma.

MIGEON et PLIGER (1953) ont constaté que le plasma périphérique contient normalement de 30 à 70 μl de D.H.E.A. (probablement d'origine surtout surrénalienne).

KELLIE et SMITH, après chromatographie par gradient d'élution, ont publié en 1957 les chiffres de :

12 à 130 μg / 100 ml de D.H.E.A.)	
1 à 43 μg / 100 ml d'androstérone)	chez 6 hommes normaux, et :
5 à 46 μg / 100 ml de D.H.E.A.)	
1 à 27 μg / 100 ml d'androstérone)	chez 4 femmes normales.

Ils ont également décelé dans le plasma humain un peu de glycuronide d'androstérone et de la 3 α -hydroxyandrostane-17-one.

GARDNER comme MIGEON pensent que les 17-cétostéroïdes sont dans le plasma essentiellement sous forme conjuguée, et qu'ils peuvent être libérés par hydrolyse acide.

§ La réaction de ZILIERMANN pouvant être perturbée par des chromogènes de la fraction lipidique du plasma, une séparation préalable est indispensable pour ne doser que les 17-cétostéroïdes. Les techniques de séparation utilisées par MIGEON et surtout par GARDNER, font l'objet de controverses quant à leur efficacité.

§ Les déterminations répétées des 17-cétostéroïdes plasmatiques donnent des variations de 20 % : les dosages standards des 17-cétostéroïdes urinaires varient également dans ces proportions.

§ La chromatographie sur colonne de florisil entraîne des pertes dont le degré est différemment apprécié : d'après MIGEON la récupération d'hormone pure est de 80 % ; d'après OERTEL et EIKES (1958) elle ne dépasserait pas 63 %.

§ Par ailleurs, la technique de MIGEON permet de séparer la D.H.I.A. et l'androstérone.

§ Les résultats publiés montrent qu'il existe des variations quotidiennes et diurnes importantes, mais pas de variations statistiquement valables au cours du cycle menstruel.

Les déterminations de 17-cétostéroïdes plasmatiques ont été effectuées dans nos cas personnels d'après la technique de GARDNER.

Nous n'ignorons pas qu'elle est une de celles qui prêtent le plus à discussion. On peut lui reprocher :

- l'hydrolyse acide, qui est évidemment brutale ;
- le dosage global par micro-réaction de ZIMMERMANN, de l'extrait plasmatique encore riche en lipides, malgré le lavage par l'éther de pétrole, et la chromatographie sur florisil.

Aussi n'avons-nous pas tenu compte des chiffres formés par les dosages isolés des 17-cétostéroïdes dans le sang périphérique. Nous avons simplement noté un certain parallélisme (ainsi que les promoteurs de la méthode) entre les 17-cétostéroïdes plasmatiques et urinaires.

Par contre, l'étude comparative des 17-cétostéroïdes plasmatiques au niveau du sang veineux périphérique et du sang de la veine ovarienne, nous a semblé apporter des éléments intéressants.

Les tableaux ci-contre consignent les chiffres comparatifs obtenus au cours des 2 prélèvements chez 8 femmes soumises à une résection cunéiforme des ovaires pour troubles des règles et chez 12 femmes opérées pour affections gynécologiques diverses (fibrôme, stérilité tubaire, césarienne).

A notre avis, une conclusion peut être tirée de ces résultats : il existe chez les femmes que nous avons soumises à la résection cunéiforme, 7 fois sur 8 une élévation notable de ce que l'on nomme les 17-cétostéroïdes plasmatiques.

Sauf dans un cas (n° 8), la différence entre les deux chiffres est de 200 à 1.000 %.

Chez les autres malades, soumises à des interventions gynécologiques variées, la différence n'est pas significative (sauf dans un cas de césarienne). Nous n'avons pas effectué de calcul statistique - cela nous paraît prématuré - mais les différences ne dépassent pas 200 %.

Nous devons remarquer que dans certains cas, les 17-cétostéroïdes ont été dosés non pas sur le plasma, mais sur le sang total. Les 17-cétostéroïdes ne pénètrent pas dans les globules, d'où les chiffres plus bas trouvés dans le sang total que dans le plasma. Nous savons que c'est là introduire une cause d'erreurs appréciables, mais ces dosages sur le sang total ont été faits lorsque la ponction de la veine ovarienne (qui présente techniquement des difficultés) n'a ramené que très peu de sang.

Nous savons par conséquent que nos mesures ne sont pas techniquement irréprochables. Nous savons également que nous dosons peut-être en même temps que les 17-cétostéroïdes des composés lipidiques et

Comparaison des 17-cétostéroïdes plasmatiques
dans le sang circulant et le sang de la veine ovarienne,
en cours d'intervention pour résection cunéiforme des ovaires.

Cas n°	Sang veineux périphérique en μ g/100 ml	Sang de la veine ovarienne en μ g/100 ml	17-C.S. urinaires en mg/24 h.
1 Mlle A...	77	1.100 (sang recueilli dans l'ovaire)	20,9
11 Mlle B...	61 (sang total)	193 (sang total)	11,9
13 Mlle D...	20 (sang total)	475 (sang total)	11,2
8 Mlle Y...	110 (sang total)	46 (sang total)	14,2
14 Mlle H...	45 (sang total)	248 (sang total)	15,8
15 Mlle H...	92	170	18,2
21 Mlle P...	89 (sang total)	363 (sang total)	18,8
Mlle V... cas non rapporté	18 (sang total)	80 (sang total)	7,3
Mlle V. cas non rapporté	52	155	12

Comparaison des 17-cétostéroïdes plasmatiques
dans le sang circulant et le sang de la veine ovarienne,
en cours d'interventions gynécologiques variées.

Type de l'intervention	Sang veineux périphérique en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	Sang de la veine ovarienne en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
Myomectomie	75 (sang total)	110 (sang total)
Libération d'adhérences	45 (sg tot.) 171 (plasma)	94 (sg tot.) 148 (plasma)
Kyste dermoïde	86 (sang total)	176 (sang total)
Cancer	94	63
Cancer du col	90	79 (côté opposé au corps jaune.) 107 (côté du corps jaune.)
Stérilité tubaire	125	142
Césarienne	17 (sang total)	153 (sang total)
Myomectomie	55 (sang total)	113 (sang total)
Myomectomie	176	162
Césarienne	35 (sang total)	33 (sang total)
Myomectomie	46 (sang total)	18 (sang total)

des métabolites intermédiaires. Il n'en est pas moins vrai que nous avons trouvé avec la même technique, pratiquée par la même personne, sur des prélèvements effectués au même moment, des chiffres considérablement augmentés dans le sang de la veine ovarienne, par rapport au sang veineux périphérique.

Ce sont les seules conclusions que nous puissions actuellement en tirer. Elles nous ont paru intéressantes et dignes d'être rapportées.

3°) Autres explorations hormonales.

Par ailleurs, les autres explorations hormonales que nous avons effectuées, se sont montrées constamment normales : corticoïdes urinaires et plasmatiques, perfusion d'A.C.T.H.

Le prégnandiol était constamment nul ou à des taux bas (entre 1 et 2 mg / 24 h.) qui doivent correspondre au prégnandiol d'origine surrénale.

Nous avons été frappée des bons résultats post-opératoires obtenus, alors qu'existait auparavant une hypooestrogénie nette, voire une atrophie des organes génitaux (utérus, vagin) vérifiée par frottis (n° 9 et 17). Nous n'avons malheureusement pas effectué de dosages des oestrogènes urinaires dans notre série.

L'étude des frottis vaginaux (en dehors des cas d'hypofolliculinie et d'atrophie déjà cités) a permis 6 fois de mettre en évidence une cytolysse des cellules vaginales. Dans un mémoire inédit sous presse, M. le Professeur VARRANGOT et Mme le Docteur V. NUOVO décriront les rapports qui existent entre la cytolysse vaginale et l'hyperandrogénie fruste ("Essai d'interprétation des images de cytolysse observées au cours de l'étude des cycles menstruels.") J. VARRANGOT et V. NUOVO.)

" " "

Nous conclurons cette étude de la façon suivante :

Du point de vue purement pragmatique, nous sommes dans l'obligation de renoncer à tirer de la clinique ou des examens de laboratoire des arguments irréfutables pour conseiller ou refuser la résection cunéiforme des ovaires. Il est donc inutile pour le moment de multiplier les dosages hormonaux, dans l'espoir que le laboratoire vienne au secours de la clinique défaillante pour nous pousser à intervenir.

Si nous voulons dans l'avenir acquérir des données pathologiques et physiopathologiques moins confuses que les nôtres, toutes les recherches sont justifiées.

L'anatomie pathologique,

pas plus que la clinique ou le laboratoire ne nous a permis, a posteriori, de savoir si l'intervention avait été justifiée.

Nous avons déjà décrit la taille des ovaires : nous avons considéré que les ovaires étaient augmentés de volume lorsque leurs dimensions égalaient ou dépassaient 5 x 4 x 4 cm à la mensuration per-opératoire, en l'absence de corps jaune ou de kyste volumineux unique ; il ne nous échappe pas combien ces chiffres sont arbitraires. Ils ne sont en outre valables que pour les dernières malades que nous ayons opérées ; nous nous sommes bornée, au début de notre étude, à des constatations purement subjectives.

Il faut également signaler, qu'en dehors des 9 malades que nous avons considérées comme ayant de gros ovaires, un certain nombre avaient des ovaires de taille normale, mais qui contrastaient avec la gracilité des trompes et de l'utérus.

9 ovaires présentaient une scélérose corticale bilatérale nette, massive dans 3 cas ; 2 n'avaient qu'une scélérose unilatérale ; une autre fois elle siégeait par plaques.

10 ovaires n'avaient pas de scélérose corticale.

Un corps progestatif fut 6 fois trouvé : l'une de ces formes avait déjà subi une résection cunéiforme (n° 22), une autre (N° 14) avait reçu pendant 1 mois du cortancyl. Chez Madame T. (n° 19) nous nous sommes interrogés sur le rôle déclenchant d'une perfusion d'A.C.T.H. un mois avant l'intervention, dans la production de ce corps jaune chez une malade qui n'avait apparemment ^{pas} ovulé depuis de longues années. A moins qu'une influence psychique ait pu intervenir.

Par ailleurs, l'aspect des ovaires était assez univoque : présence d'un plus ou moins grand nombre de follicules kystiques, de follicules plissés, de follicules primaires, absence ou rareté des corpora albicantia.

La taille des follicules kystiques était variable, dépassant rarement 1 cm 1/2. Ils étaient souvent bordés d'une granulosa et d'une thèque en dégénérescence ; d'autres fois, la thèque était en bon état ; on y rencontrait des mitoses ; la granulosa était soit également en bon état, voire même hyperplasique, soit en dégénérescence. Parfois, la thèque était absente. Nous n'avons donc pas retrouvé, au niveau des follicules kystiques, les images si souvent décrites : même lorsque l'assise cellulaire de la thèque était épaisse, des signes de dégénérescence s'observaient à son niveau.

Par contre, nous avons souvent observé la présence d'un ou plusieurs follicules plissés dont la paroi (comme l'a décrit DUBREUIL dans l'ovaire normal) était hyperplasiée, faite d'une très belle thèque à nombreuses assises cellulaires, avec parfois des surcharges graisseuses (transformation dite "lutéinique"). Les îlots thécaux pleins que nous a vons trouvés correspondent probablement à des follicules coupés tangentielllement. Nous n'avons pas observé de "lutéinisation du stroma".

En dernière analyse, si tous ces ovaires (à l'exception des nos 13 et 8) étaient bien polykystiques, - avec toute l'imprécision qui caractérise ce terme - aucune image anatomique n'a pu nous faire prévoir l'évolution ultérieure des troubles fonctionnels.

PATHOGENIE

Les multiples hypothèses pathogéniques qui ont été avancées depuis 20 ans, soulignent par leur diversité même l'incertitude qui règne encore en ce domaine.

1°) Théorie mécanique.

L'hypothèse d'une origine mécanique de l'anovulation, déjà évoquée par STEIN et LEVENHALL en 1935, a été reprise par BAILEY (1937), défendue par INGERSOLL et Mac DERMOTT (1950-1958) et de nombreux auteurs français, notamment de l'école lyonnaise (ROUIN, HEURTIN).

Les arguments en faveur de cette théorie sont les suivants :

- 1) absence de déséquilibre endocrinien ;
- 2) réponse rapide à la levée de la barrière mécanique ;
- 3) guérison stable, pas de rechutes.

Le mécanisme serait le suivant : une fibrose congénitale de la capsule ovarienne réaliserait une barrière mécanique à l'ovulation, et secondairement entraînerait une transformation polykystique des ovaires (INGERSOLL).

D'après BAILEY, une absence de maturation folliculaire entraînerait une dégénérescence polykystique qui réaliserait plus ou moins tôt une cirrhose chronique de la tunique avec une fibrose progressive du stroma ovarien. L'ovulation serait alors impossible à cause de facteurs mécaniques, réalisant ainsi un véritable cercle vicieux.

D'après ROUIN, la résection agirait en décomprimant l'ovaire où la tension était trop forte pour aboutir à une ovulation.

Si la théorie mécanique satisfait le mieux l'esprit pour expliquer les succès d'un traitement chirurgical empirique, elle n'explique pas tous les faits :

§ Nous avons insisté à plusieurs reprises sur l'inconstance de la sclérose corticale. Quand bien même elle existe, l'intervention ne constitue pas une levée de cette barrière mécanique : après la résection en quartier d'orange, on reconstitue autour de l'ovaire

la même coque. Par ailleurs, l'examen histologique montre que les follicules kystiques qui n'arrivent pas à maturation ne sont pas forcément situés au-dessous des plaques de fibrose - lorsqu'elles existent. Expérimentalement, SCOTT (1956), en provoquant artificiellement la formation d'une coque ovarienne chez le macacus rhésus n'observe aucune modification ni clinique ni anatomique dans le fonctionnement ovarien. Certes, étant donné la durée trop brève d'observation (18 à 22 mois) aucune conclusion définitive ne peut en être tirée.

§ La théorie mécanique est incapable de donner une explication valable de la présence d'un hirsutisme, des déséquilibres endocriniens que l'on trouve parfois, des résultats favorables lorsqu'existe un hypercorticisme fruste.

Malgré son apparente logique, cette hypothèse ne nous semble donc pas devoir être retenue.

2°) Déséquilibre des hormones hypophysaires.

Déjà KRAUS en 1933, observant la présence d'ovaires polykystiques chez des sujets morts d'hypertension intra-cranienne, et présentant en outre une hyperplasie anatomique de l'antéhypophyse, soulève l'hypothèse d'une origine hypophysaire de la dégénérescence micro-kystique.

Puis, ZONDEK, en 1938, décrit les aménorrhées et les métrorragies polyhormonales.

REYNOLDS et DELSON, de 1947 à 1950, dans une série de travaux expérimentaux, expliquent la formation de microkystes ovariens, après injection de gonadotrophines, par des modifications vasculaires : normalement, il existe une adaptation des vaisseaux spiralés qui se rendent au follicule, au moment de l'augmentation de volume de celui-ci, par une augmentation de distance des tours de spire, une apparence ondulante, un aplatissement latéral. En cas de kyste hémorragique il se produit une distorsion de segments localisés d'artères à proximité de ces kystes, entraînant une hyperpression locale et l'hémorragie intra-kystique.

Compte tenu de ces faits, deux modalités sont possibles de déséquilibre gonadotrophique à l'origine du syndrome anovulatoire polykystique :

- une absence de sécrétion de L.H. primaire ou secondaire à une hypersecretion de F.S.H.
- une augmentation de L.H.

1) L'absence de L.H. entraînerait :

- une hyperproduction d'oestrogènes ;
 - une persistance du follicule ;
 - l'absence d'apparition du corps jaune : ce
- sont les théories de ZONDEK.

Les travaux de KRAUS, et surtout de REYNOLDS ET DELSON sont en faveur de cette hypothèse. STEIN lui-même l'admet, ainsi que GEIST et GAINES, SELYE, NETTER, GILBERT-DREYFUS, FEHER et coll.

Le premier movens de l'absence de sécrétion de L.H. pourrait être aussi bien hypophysaire qu'hypothalamique ; elle pourrait être due à une lésion des centres supérieurs.

Certes, il est possible qu'il existe un déséquilibre F.S.H.-L.H. On ne peut à l'heure actuelle le prouver : nous ne possédons pas de test spécifique et quantitativement valable pour doser séparément F.S.H. et L.H.

Or, si l'on admet que les gonadotrophines que l'on dose habituellement, ont principalement une action F.S.H. et si l'on admet la théorie suivant laquelle la L.H. est bloquée, comment se fait-il qu'il n'existe pas de sécrétion de F.S.H. compensatrice ?

Comment expliquer l'hyperthécose, l'hirsutisme, la guérison par résection ovarienne d'une lésion hypophysaire ?

2) L'hypersecrétion de L.H.

----- suggérée par PHILIPP et STANGE (1954) rendrait compte de l'hyperthécose et peut-être des signes de virilisme, si on admet que la L.H. a une action A.C.T.H.-like sur les androgènes surrénaux - ou ovariens. Mais cette hypothèse est aussi du domaine spéculatif. On ne peut par ailleurs concevoir comment la F.S.H. ne se trouverait pas bloquée.

Peut-être peut-on admettre avec SELYE qu'il existe un décalage dans le temps, un déséquilibre dans la séquence de la sécrétion des hormones gonadotropes que nos moyens d'investigation, trop sommaires, ne permettent pas de mettre en évidence.

3°) Théorie du déséquilibre des hormones sexuelles femelles.

HEIZER (1953), BASTENIE et FRANKSON rapprochent le syndrome de STEIN-LEVENHAL du syndrome d'hyperfolliculinie de GILBERT-DREYFUS. Mais il est exceptionnel de mettre ici en évidence une hyperoestrogénie.

TURNER (1943), FISHER et RILEY (1952) soulèvent l'hypothèse d'une hyperproduction de progestérone à l'origine de l'aménorrhée et du virilisme. Si la progestérone est connue pour produire l'ovulation expérimentalement, il est démontré que son administration à une date définie du cycle inhibe l'ovulation.

L'explication du virilisme est moins claire, car il n'a jamais été véritablement démontré que la progestérone était virilisante. Les théories de ces auteurs découlent du fait qu'ils ont observé une augmentation importante du prégnandiол urinaire, qui disparut après l'intervention. De telles observations ont été rarement retrouvées depuis. Il est vrai qu'un certain nombre de publications font état de taux de prégnandiол urinaire anormalement élevés en l'absence de corps jaune. Nous ne l'avons pas noté dans nos cas personnels. Mais peut-être cette hypothèse pourrait-elle se justifier dans quelques cas particuliers.

4°) Le syndrome anovulatoire de l'ovaire polykystique a-t-il pour origine un déséquilibre du couple surrénéo-ovarien ?

La présence d'une aménorrhée, d'un hirsutisme, parfois d'une élévation des 17-cétostéroïdes, et l'action de la cortisone, évoquent logiquement l'idée d'une hyperandrogénie. Peut-on en conclure que tous les cas relèvent d'une hyperandrogénie ? et dans ce cas, est-elle surrénale ou ovarienne ?

La fréquence de l'association hirsutisme-troubles des règles, exclut la possibilité d'une coïncidence. Lorsqu'aucun trouble hormonal ne peut être mis en évidence, nous masquons notre ignorance sous l'étiquette d'hirsutisme constitutionnel, et l'on se résoud à penser qu'il existe une sensibilité accrue des follicules pileux aux androgènes circulants.

En fait, le problème se pose essentiellement de la façon suivante : l'hyperandrogénie est-elle surrénale ou ovarienne ?

1) § Les hyperandrogénies d'origine surrénale sont

actuellement bien connues. Si les hypercorticismes majeurs se diagnostiquent aisément par l'association d'un virilisme à une augmentation considérable des 17-cétostéroïdes, certains cas d'hypercorticisme fruste sont plus difficiles à mettre en évidence : une élévation modérée des 17-cétostéroïdes (entre 15 et 25 ng par exemple) ne peut être rapportée à la surrénale que lorsque les tests d'excitation à l'A.C.T.H. et de freinage à la cortisone

ont été probants : élévation des 17-cétostéroïdes de plus de 500 % par le test à l'A.C.T.H. ; excrétion inférieure à 5 mg après des doses de cortisone suffisantes.

L'élévation des 17-cétostéroïdes peut-être isolée ou associée à une augmentation de la D.H.I.A. (déhydro-isoandrosterone) ou du prégnanetriol (signant dans ce dernier cas l'origine congénitale de l'affection). L'élévation de la D.H.I.A. et du prégnanetriol peuvent d'ailleurs être isolées.

En somme, l'origine surrénale d'une hyperandrogénie ne doit pas être à l'heure actuelle affirmée, même si les 17-cétostéroïdes sont augmentés, sans les tests d'excitation et de freinage avec dosages de la D.H.I.A. (comme cela se produit encore trop souvent : KLINFELTER, INGERSOLL, STEIN).

Certes, il existe des arguments pour démontrer que l'origine des 17-cétostéroïdes est physiologiquement chez la femme, strictement surrénale, sans participation gonadique : il n'existe pas de chute des 17-cétostéroïdes après castration (DOREMAN), il n'y a pas de fluctuation des 17-cétostéroïdes suivant le cycle menstruel.

§ Peut-on en déduire qu'un dysfonctionnement surrénal peut être à l'origine du syndrome que nous décrivons ?

Très probablement, dans certains cas, oui. Les cas sont nombreux où on a mis en évidence un hypercorticisme devant des troubles des règles. Nous en avons personnellement rapporté 3 cas, dont une avait de gros ovaires. Elles ont toutes trois guéri par résection cunéiforme des ovaires.

Un argument en faveur de l'origine surrénale possible de troubles ovariens, est la constatation d'hyperthécose dans quelques cas d'hypercorticisme surrénal avéré.

Dans les hypercorticismes, les ovaires sont en règle atrophiés (JUEL 1931, PROSTER 1933, RUTISHAUSER 1933, LESCHER 1934, GEIST & GILLES 1942) ou normaux (CRAIG 1934, SWAN 1935, KEPLER 1934, FREYBERG 1934).

Cependant, d'une façon tout à fait paradoxale, il est des cas où l'ovaire montre une image d'hyperplasie thécale.

BERGSTEDT, en 1934, en rapporte le premier cas chez une femme porteuse d'un adénome basophile de l'hypophyse avec hyperplasie de la surrénale ; en 1954, ABUHAYDAR et LAIDLEW le décrivent chez une femme atteinte de cancer de la surrénale.

PHILIPP et STANGE, en 1954, APPEL et REINHEIM en 1955, FEHER et coll. en 1958, l'ont observé dans des hyperplasies congénitales de la surrénale, avec pseudo-hermaphrodisme féminin.

On a également rapporté la présence d'îlots de cellules sympathicotropes dans le hile de l'ovaire en cas d'hypercorticisme (LANDIG 1951, GOLD 1954, HOOFT, BONDALERT et coll. 1956) mais ces cas prêtent à discussion étant donné l'absence de cristalloïdes de REINKE.

En conclusion, il existe des syndrômes à tous points comparables au syndrôme de STEIN-LEVENTHAL, guérissant par conséquent par résection cunéiforme, et où une analyse poussée des signes biologiques met en évidence un hypercorticisme manifeste. Des travaux ultérieurs nous permettront peut-être de préciser le pourcentage par rapport à l'ensemble des syndrômes anovulatoires de l'ovaire polykystique. Apparemment l'origine surrénale ne peut être appliquée à tous les cas. Elle n'explique malheureusement pas les succès de la résection cunéiforme.

2) Existe-t-il une hyperandrogénie ovarienne ?

Ce sujet a fait couler beaucoup d'encre, et nous n'avons pas la prétention d'apporter des arguments décisifs.

§ Il n'est pas démontré tout d'abord que l'ovaire de la femme secrète des androgènes à l'état physiologique. Il est démontré expérimentalement chez l'animal dans une série de travaux remarquables, et nous n'y reviendrons pas (expériences de STEINACH et KUN 1931, LIPSCHUTZ 1932, 1933, 1937, HILL 1937, DEAMESLY 1939, PFEIFFER et HOOKER 1942, GREENE, DUEKIL et IVY 1939, GAARENSTROM et DE JONGH 1945, KATSCH 1950, Kitty PONS 1955).

- En ce qui concerne les androgènes ovariens chez la femme, la discussion est toujours ouverte. Nous avons vu que la castration n'entraîne pas de chute des 17-cétostéroïdes. Le fractionnement des 17-cétostéroïdes a apporté - surtout à ses promoteurs - l'espoir de pouvoir séparer les androgènes surrénaux et gonadiques.

On sait en effet de façon certaine que la D.H.I.A. et les 17-cétostéroïdes 11-oxygénés sont uniquement d'origine surrénale. L'androsterone et l'étiocolanolone dérivent du métabolisme de la testostérone (comme c'est le cas chez l'homme) mais aussi de la dégradation de métabolites surrénaux, notamment la D.H.I.A. Une preuve de l'origine surrénale possible de l'androsterone est la constatation récemment émise de son augmentation considérable en cas d'hyperplasie congénitale de la surrénale.

On ne sait donc pas dans quelle mesure l'androstérone et l'étiocholanolone (qui représentent la vague IV et V, abusivement nommée "gonadique" du chromatogramme) sont gonadiques ou surrénaires chez la femme.

- Il est concevable, en tous cas, que les ovaires secrètent des androgènes, ceux-ci font théoriquement partie du métabolisme intermédiaire des oestrogènes.

On a en effet démontré :

= d'une part la synthèse in vitro par le tissu ovarien de 17 α hydroxyprogestérone et de Δ 4 androstène 3, 17 dione à partir de la progestérone (SOLOMON et coll.) On sait que la 17 α hydroxyprogestérone peut se transformer en Δ 4 androstène 3, 17-dione, et celui-ci en testostérone ;

= d'autre part (BAGGETT et coll. WORTZ et coll.) la conversion in vitro dans l'ovaire de la testostérone en oestrone, oestradiol et oestriol.

L'hypothèse qu'on a tiré SOLOMON est la suivante : la biosynthèse des stéroïdes sexuels dans l'ovaire se ferait ainsi :

cholestérol $\longrightarrow$ Δ 5 pregnene 3 β ol 20 one $\longrightarrow$ progestérone $\longrightarrow$
17 α hydroxyprogestérone $\longrightarrow$ Δ 4 androstène 3, 17 dione $\longrightarrow$
(testostérone) $\longrightarrow$ oestradiol.

L'identification par ZANDLER (1958) de 17 α hydroxyprogestérone et de Δ 4 androstène 3, 17 dione dans des extraits de 7 follicules humains, 1 à 2 jours avant l'ovulation, viennent confirmer cette hypothèse. Les tests biologiques antérieurement reportés chez l'animal, d'activité androgène de l'ovaire, peuvent s'expliquer par la présence de Δ 4 androstène dione à moins que ce composé ne soit secondairement transformé en androstérone et étiocholanolone.

§ L'hypothèse d'une hyperandrogénie ovarienne a été maintes fois soulevée à propos du syndrome de STEIN-LEVENTHAL (SHIPPEL, PLATT, DUTOIT). Elle expliquerait certes tous les signes cliniques mais elle ne peut être démontrée.

Qu'on nous permette de rappeler que notre constatation à propos de l'augmentation des 17-cétostéroïdes plasmatiques au niveau de la veine ovarienne par rapport aux 17-cétostéroïdes plasmatiques du sang circulant, apporte peut-être très timidement un commencement de preuves à l'appui de l'origine ovarienne des androgènes dans les cas pathologiques.

Le lieu d'élaboration des androgènes serait les cellules thécales hypertrophiées. Ceci paraît plausible, mais aucune étude histo-chimique n'a été faite pour le démontrer. De plus, on sait qu'il peut exister une réaction thécale sans aucun signe clinique (PLATE, WESTMAN).

En conclusion, comment peut-on intégrer toutes ces données contradictoires dans une vue d'ensemble ? Nous pensons (et en ceci nous rejoignons l'opinion de GRIMBLATT, de PERLOFF) qu'il existe des cas à composante surrénalienne prédominante, que d'autres sont peut-être dus à une hyperandrogénie ovarienne; que d'autres enfin sont dus à un déséquilibre surrénal-ovarien. Le primum movens pourrait être hypophysaire - soit excès d'A.C.T.H. si excès de L.H. Si ce concept est acceptable, il expliquerait pourquoi la cortisone guérit certaines, la résection ovarienne en guérit d'autres, et qu'une association des 2 soit indispensable pour guérir la 3ème catégorie. La résection ovarienne agirait en réduisant quantitativement la sécrétion androgène, et la guérison obtenue serait à rapprocher des guérisons des maladies de BASEDOW après thyroïdectomie, des CUSHING après surrénalectomie. Mais pourquoi guérit-elle les troubles des règles lorsqu'existe un hypercorticisme surrénal ? La question reste sans réponse.

" "
" "

Quant à savoir si l'affection est congénitale ou acquise nous sommes réduits aux conjectures. Certes, son apparition après la puberté plaide en faveur d'une affection acquise. Mais d'autres arguments plaident en sens inverse :

- présence possible de gros ovaires avec hyperthécose en cas d'hyperplasie congénitale de la surrénale ;

- syndrome de STEIN-LEVENTHAL chez deux soeurs (CERVINO et coll. 1955.)

Nous ne ferons que citer l'hypothèse de PHILIPP et STANGE : le syndrome de STEIN-LEVENTHAL serait l'expression d'une stimulation intense des ovaires de fœtus par des gonadotrophines sécrétées en excès chez les femmes toxémiques. Les changements histologiques trouvés dans les ovaires de nourrissons nés de mères toxémiques ne nous paraissent pas concluants à l'appui de cette hypothèse.

CONCLUSIONS.

Préciser les limites du Syndrome de STEIN-LEVENTHAL, en comprendre la pathogénie, chercher les tests hormonaux permettant de reconnaître les désordres métaboliques qui l'accompagnent, définir les lésions anatomiques dont il est l'expression, tel était notre propos initial en entreprenant ce travail.

Tout d'abord nous avons essayé de faire une revue aussi complète que possible des articles publiés sur ce sujet. L'impression de faire une synthèse logique nous parut rapidement chimérique et nous dûmes en rabattre. Il devint vite évident que les nombreux auteurs qui se penchèrent sur cette question avaient souvent rassemblé sous ce vocable des observations fort hétérogènes auxquelles il était difficile de trouver un dénominateur commun. Chacun traçait à sa guise les frontières de ce syndrome dont la conception remonte d'ailleurs à une époque encore proche de nous, mais où nos connaissances endocrinologiques étaient assez rudimentaires.

Plus nous lisions de mémoires et moins il nous paraissait légitime de promouvoir à la dignité de maladie autonome un ensemble de faits mal classés dont nous ne comprenions ni la pathogénie ni la physio-pathologie, et dont les cadres anatomo-cliniques étaient fort peu caractéristiques.

Nous avons donc renoncé à construire un édifice rationnel avec des matériaux aussi peu solides, et limité notre objectif à l'étude des cas d'anovulation ou d'ovulation rare accompagnant des ovaires polykystiques et pouvant être guéris ou très améliorés par une résection cunéiforme des ovaires.

Il nous a paru légitime d'insister sur l'aspect pragmatique et quelque peu empirique de ce choix fait en attendant les jours meilleurs où des investigations hormonales plus approfondies nous auront mieux fait connaître l'essence même de ces troubles.

Ce syndrome anovulatoire de l'ovaire polykystique est en rapport étroit avec la métropathie hémorragique, l'ovarite scléro-kystique et l'hypercorticisme. Nous l'avons souligné, encore que certains maillons de la chaîne qui peut unir ces différents états nous fassent défaut.

Nous avons rapporté 22 observations de résection cunéiforme réalisées avec des fortunes diverses, mais dont l'étude nous a cependant permis de tirer deux notions qui nous ont paru importantes :

Vu et PERMIS d'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

J. SARRAILH.

Le Doyen de la Faculté
de Médecine :

L. BINET.

Le Président de Thèse :

J. VARANGOT.

BIBLIOGRAPHIE -----

- 1) ABU-HAYDAR - LAIDLAW (J.C.)
"Hyperadrenocorticism and the Stein-Leventhal syndrome".
J. Clin. Endocrinol. & Metab. 14 : 766, July 1954.
- 2) AHUELADA (J.C.) - MENDIZABAL (A.F.)
Anais do 1º convenio da sociedade Brasileira de Esterilidade,
p. 761, 1951.
- 3) AHUELADA (J.C.) - MENDIZABAL (A.F.)
"Ovaricos micropoliquisticos y esterilidad."
Estudios sobre Esterilidad, VIII : 1-11, 1957.
- 4) AMBLUX-FERRET (M.) - BELLOT (L.) - BREANT (P.) - DERIBREUX (Y.) -
GELINET (H.) - ZERAH (Ch.)
"Emploi de l'I.C.T.H. et de la cortisone."
Année Endocr. 1951.
- 5) ALERIGHT (F.)
Recent Progr. in Horm. Research, 1 : 293, 1947.
- 6) ALEXANDER (W.S.) - BIRSFORD (O.D.)
"Masculinization of ovarian origin."
J. Obst. & Gynaec. Brit. Emp. 60 : 252-258, 1953.
- 7) ALVAREZ (Russell R. de) - SMITH.
"Congenital adrenal hyperplasia. Endocrine pattern in women
and effects of cortisone treatment."
Obst. & Gynec. 9 : 426, 1957.
- 8) ANDREWS (L.C.)
"Bilateral polycystic ovaries associated with sterility,
amenorrhea and hirsutism."
Virginia M. Month. 79 : 544, 1952.
- 9) ARVAY - NAGY.
"Die Wirkung der auf die sinnesorgane ausgeübten extrem starken
Reize auf die Funktion und Morphologie des ovaries."
Ztschr. Geburtsh. u. Gynäk. 147 : 371-388, 1956.
- 10) ASHLEY (D.J.B.) - JONES (C.H.)
"Sex reversal : ovarian tissue associated with male nuclear sex."
Lancet, 1, 7011 : 74-76, 1958.
- 11) AUDIT (J.F.) "Contribution à l'étude de l'hypertrichose féminine."
Gynec. et Obst. 51 : 236, 1952.

- 12) AUER (E.S.) "Discussion de STEIN."
Am. J. Obst. & Gyn. 61 : 1045, 1951.
- 13) AULANTRE (J.) "Contribution à l'étude de l'ovaire scléro-kystique."
Thèse, Paris 1951.
- 14) BAILEY (K.V.) "The operation of extroversion of the ovaries for
functional amenorrhea especially of the secondary type."
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 44 : 637, 1957.
- 15) BARTEL (J.) - HERMANN (E.)
"Über die weibliche Keimdrüse bei Anomalie der Konsti-
tution."
Monatschr. für Geburtsh. u. Gynäk. 33 : 125-135, 1911.
- 16) BASTENIE (P.A.) - FRANCKSON (J.R.M.)
"Le virilisme en clinique."
Rapport 3e réunion des Endocr. de L. Fsc, Publ. des
Ann. Endocrinol. Bruxelles Juin 1955, p. 181.
- 17) BAUER (J.) "Der chemische und kristalline Nachweis von 17 K.S.
und Corticoiden bei virilisierenden Eierstocktumor.
Zugleich ein Beitrag zur Differential diagnose
Arrhénoblastom oder Hypernephroid."
München. Med. Wochenschr. 16 : 786, 18 avril 1952.
- 18) BAULIEU (E.E.) "Les hypercorticismes surrénaliens. Signes cliniques
et biochimiques. Physiopathologie. Indications théra-
peutiques."
MASSON, Paris 1958.
- 19) BEATTIE (M.H.) - KAY (W.W.)
"Masculinization associated with luteinized microcysts of
the ovary."
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 59 : 465, 1952.
- 20) BENSON (R.C.) - KOLB (F.O.) - TRAUT (H.F.)
"Hirsutism, defeminization and virilization."
Obst. & Gynec. 5 : 307-319, 1955.
- 21) BERGER (L.) "Tumeur des cellules sympathicotropes de l'ovaire
avec virilisation. Un nouveau syndrome anatomo-patho-
logique."
Revue Canadienne de Biol. 1 : 539, 1942.
- 22) BERGMANN (P.) "Syndrome de Stein-Leventhal."
Acta Endocrinol. 17 : 1-12, 1954.

- 23) BERGSTRAND (H.)
"Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilem Hypophyseadenom mit Cushings Symptomkomplex."
Virchows Arch. Path. Anat. 293 : 413-428, 1934.
- 24) BIRKE (G.) - DICZFALUSY (E.) - PLANTIN (L.O.) - ROBBE (H.) - WESTMANN (A.) "Familial congenital hyperplasia of the adrenal cortex."
Acta endocrinol. 29 : 55-69, 1958.
- 25) BISHOP (P.M.F.) - DE VERE (R.D.)
"The Stein-Leventhal syndrome."
Proc. Roy. Soc. Med. 50 : 458, 460, 1957.
- 26) BISSEL - WILLIAMS.
"Hirsutism in females."
Ann. Int. Med. 22 : 773, 1945.
- 27) BLOCK (E.) "Quantitative morphological investigations of the follicular system in women."
Acta anat. 12 : 267-285, 1951.
- 28) BODDAERT (J.) - SEVENS (F.) - THIERRY (M.)
"Complications ovariennes dues à l'administration d'hormones gonadotropes."
Bruxelles Med. 2 : 64, 1957.
- 29) BORELL (U.) "The effect of larger doses of human chorionic gonadotrophin on the excretion of neutral 17 K.S. in women."
Acta Endocrinol. 17 : 13-21, 1954.
- 30) BORTH (R.) - GSELL (M.) - DE WATTEVILLE (H.)
"Urinary steroids and vaginal smears in ovariectomized women treated with chorionic gonadotrophin."
Acta Endocrinol. 14 : 316, 1953.
- 31) BORTH (R.) - LUNENFELD (B.) - DE WATTEVILLE -H.
"Day to day variations in urinary gonadotrophin and steroid levels during the normal menstrual cycle."
Fertil. & Steril. 8 : 233,254, 1957.
- 32) BOTELLA LLUSIA.
"La courbe des 17 C.S. après injection de gonadotrophine chorionique comme épreuve fonctionnelle de la surrénale sexuelle."
Livre jubilaire Amédée Laffont, Ed. Encycl. Med. Chir. 53 : 61, 1952
- 33) BRAY (B.M.) Merivale (W.H.H.)
"The excretion of dehydroisoandrosterone and some of its derivatives by healthy subjects."
J. Endocrinol. & Met. 9 : 1, 1953.

- 34) BRET (J.) - BONIN (J.) - JAYLE (L.F.)
"Aménorrhée avec hyperandrogénisme."
Bull. Ass. Gyn. & Obst. L. Esc, 2 : 533-538, 1950.
- 35) BRET (J.) - BARDIAUX (M.) - HILBERT (J.)
"La cortisone en gynécologie."
Ann. Endocrinol. 16 : 595, 1955.
- 36) BRET (J.) - DUPERRAT (B.) - BOUHEY (J.)
"A propos du syndrome de STEIN-LEVENTHAL."
Presse méd. 62, 1561, 1955.
- 37) BRICAIRE (H.) - MORELIN (L.) - ELISALDE (B.) - BOUVIER (Y.M.)
"Syndrome aménorrhée-galactorrhée en rapport avec un
adénome chromophile de l'hypophyse."
Ann. Endocrinol. 19 : 719-724, 1958.
- 38) BROWING (H.C.) - WISWELL (O.B.)
"Local and systemic requirement of gonadotropin for
lutinization of intra-ovular ovarian transplants in the
rabbit."
Surg. Gyn. & Obst. 107 : 551-560, 1958.
- 39) BUCHHOLZ (R.) "Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse der
Gonadotropen Hypophysen hormone F.S.H. und I.C.S.H. im
menstruellen Cyclus."
Zeitschr. ges. exper. med. 128 : 219-242, 1957.
- 40) BURGER (K.) - DUBRAUSZKY (V.)
"Polyzystische ovarien mit hirsutismus."
Geburtshilfe und frauenh. 13 : 914, 1953.
- 41) BURRILL (H.W.) - GREENE (R.R.)
"Androgen production in the female rat. The ovary and the
adrenal in the immature rat."
J. Endocrinology, 870-873, June 1941.
- 42) BUSBY (T.) - ANDERSON (G.)
"Feminizing mesenchymomas of the ovary. Includes 107 cases
of granulosa, granulosa-theca-cell, theca-cell tumors."
Am. J. Obst. & Gynec. 68 : 1391, 1954.
- 43) BUXTON (C.L.) - VAN de WIELE (R.)
"Wedge resection for polycystic ovaries. A critical analysis
of 40 operatives."
New England J. Med. 251:293, 1954.
- 44) CAHN (J.) - PIERRE (R.)
"Action progestative de la cortisone. Effet sur le secteur
Hypophysaire. Etude expérimentale."
Ann. Endocrinol. 16, 457, 1955.

- 45) CENNIARO (A.) - GASPARRI (F.)
 "La sindrome di Stein Leventhal."
 Rivista di Ost. e Ginec. 13 : 125-148, 1958.
- 46) CERRA (P.) - RUBILO (G.F.)
 "Gli effetti della stimolazione sperimentale con ormone
 gonadotropo placentare sulla funzione androgena."
 Minerva Med. 41 : 1115-1118, 1950.
- 47) CERVINO (J.L.) - RIVIER (J.J.) - GROSSO (O.F.) - POV DE SANTIAGO (L.)
 JOHNSON (J.) - LUSSEIG FORTMILL (J.C.)
 "Syndrome de Stein-Leventhal. A propos de 2 soeurs atteintes
 de ce syndrome."
 Ann. Endocrinol. 17 : 355, 1956.
- 48) CLAYTON (G.L.) - LONGIOVANNI (L.H.) - FELDHAUS (C.)
 "On the nature of neutral 17-ketosteroids in human plasma."
 J. Clin. Endocr. & Met. 15 : 695, 1953.
- 49) COHEN (A.C.) "Sur certains aspects de l'élévation des 17 cétostéroïdes
 urinaires chez la femme."
 Thèse, Paris, 1957.
- 50) COLLIN.
 "Documents pour l'étude de l'ovaire féminin, avec considéra-
 tions sur la valeur physiologique des formes involutives des
 formations ovariennes."
 Thèse, Bordeaux, 1936-39, n° 161.
- 51) CORNER (G.H.) "The sites of formation of estrogenic substances in the
 animal body."
 Physiol. Review, 18 : 154. 1938.
- 52) CRAIG (J.) - CRAW (B.S.)
 "Basophil adenoma of the pituitary gland."
 Quart. J. Med. 3 : 57, 1954.
- 53) DAVIS (L.E.) - TEST (C.E.) - NAVORI (C.A.) - HRYSE (B.) - POTTINGER (R.L.)
 DUNKLE (F.) "Some effects of A.C.T.H. in various hypo-ovarian
 states. I. Secondary amenorrhea."
 J. Clin. Endocr. & Met. 12 : 687-707, 1952.
- 54) DAVIS (L.E.) - TEST (C.E.) - NAVORI (C.A.) - HRYSE (B.) - POTTINGER (R.) -
 DUNKLE (F.) "Some effects of A.C.T.H. in various hypo-ovarian
 states. II. Primary amenorrhea, surgical castration and
 the menopause."
 J. Clin. Endocr. & Met. 13 : 181, 1953.
- 55) DEANESLY (R.) "The androgenic activity of ovarian grafts in castrated
 male rats."
 Proc. Roy. Soc. London ser. B. 126 : 122, 1938.
- 56) DEANESLY (R.)
 J. Physiol. 92 : 2, 1938.

- 57) DECOURT (J.) - JAYLE (H.F.) - RICHARD (J.P.) - BAULIEU (E.)
 "Diversité des réponses surrénaliennes à la perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H. dans différents cas de virilisme chez la femme."
 Ann. Endocrinol. 16 : 535, 1955.
- 58) DELSON (B.)
 Am. J. Obst. & Gynec. 57 : 1120, 1949.
- 59) DESAIVE (P.) - GHYS (R.)
 "Du rôle de la surrénale dans l'ovulation."
 Ann. Endocrinol. 17 : 451-461, 1956.
- 60) DEVIS (R.) "Méthodes chimiques et applications cliniques du fractionnement chromatographique des stéroïdes urinaires."
 Ann. Endocrinol. 12 : 451-480, 1951.
- 61) DINGELANSE (E.) - FREUD - POLAK.
 Arch. Inter. de Pharmacodynamie et de thérapie, 76 : 44, 1948.
- 62) DINGELANSE (E.) - HUIS IN'T VELD.
 "Clinical method for the chromatographic colorimetric determination of urinary 17-ketosteroids." I.
 J. Clin. Endocrinol. 6 : 535, 1946.
- 63) DINGELANSE (E.)
 Acta physiol. & pharmacol. néerl. 1 : 315, 1950.
- 64) DINGELANSE (E.) - HUIS IN'T VELD (L.G.)
 Acta Endocrinol. 7 : 71-86, 1951.
- 64 bis) DINGELANSE (E.) - HUIS IN'T VELD (L.G.)
 "Origine of androsterone in urine of women."
 Acta endocrinol. 7 : 71-86, 1951.
- 65) DOBRINER - LIEBERMAN.
 "The metabolism of steroid hormones in human."
 Coll. on Endocrinol. (Ciba Foundation) Churchill ed. 1952, vol. 2 : 381-416.
- 66) DOCKERTY (M.B.) - LOVELLDY - FOUST.
 "Carcinoma of the corpus uteri in young women."
 Am. J. Obst. & Gynec. 61 : 966, 1951.
- 67) DOREFAN (R.I.) - SHIPLEY (R.A.)
 " Androgens."
 John Wiley & Sons Inc. New-York, 1956.
- 68) DOREFAN (R.I.) "Metabolism of androgens, oestrogens and corticoids."
 Am. J. Med. 21 : 679-687, 1956.
- 69) DURAILLE (P.) - CLAYES (C.)
 "Place et intérêt du dosage des 17-cétostéroïdes sanguins."
 Presse Méd. 31 déc. 1955, p. 1887.

- 70) DUBREUIL (G.) "Conception synthétique histologique et physiologique de l'ovaire de la femme."
Bull. d'Histologie Appliquée, 2 : 33-50, févr. 1940.
- 71) DUBREUIL (G.) "La lutéinisation du stroma n'existe pas dans l'ovaire féminin."
Ann. Endocrinol. 9 : 432-434, 1948.
- 72) DUBREUIL (G.) "Sur l'existence d'une substance inductrice à action limitée locale, pour la métaplasie thécale des cellules du stroma cortical ovarien."
Ann. Endocrinol. 9 : 434-436, 1948.
- 73) DUBREUIL (G.) "Les follicules ovariens et les divers organites fonctionnels dérivés dans l'ovaire féminin."
Association des Anatomistes, Bordeaux, 30-31 Mars, 1er Avril 1953.
- 74) DUBREUIL (G.) "La valeur fonctionnelle des glandes endocrines de l'ovaire d'après leur aspect morphologique."
Ann. Endocr. 11 : 593-595, 1950.
- 75) DUBREUIL (G.) "Les glandes endocrines de l'ovaire féminin."
Gynec. & Obst. 49 : 282-292, 1950.
- 76) DUBREUIL (G.) "La glande thécale de l'ovaire n'existe qu'en fonction de la granulosa folliculaire (morphogénèse par induction.)"
Ann. Rech. Med. 5 : 1367-1373, 1957.
- 77) DUHAZERT (C.) - VALENSI (G.)
"Sur le dosage des 17-cétostéroïdes du sang."
C.R. Soc. Biol. Marseille, séance du 19.12.51.
- 78) DUPLAZ (F.H.) "Les kystes de l'ovaire, stigmates de l'insuffisance oestrogénique."
C.R. Soc. Franç. Gynéc. 26 : 432-438, 1956.
- 79) DUTOIT (D.A.H.) "Polycystic ovaries menstrual disturbances and hirsutism : hyperthecosis."
H.E. STENFERT KROESE N.V. LEIDEN, 1951.
- 80) ELLETT (R. Jr) - BARNES (D.D.)
"The Stein-Leventhal syndrome. A review and case report."
Am. J. Obst. & Gyn. 74 : 1201, 1209, 1957.
- 81) EVANS (T.N.) - RILEY (G.M.)
"Polycystic ovarian disease (Stein-Leventhal syndrome). Etiology and rationale for surgical treatment."
Obst. & Gynec. 12 : 2 (163) 1958.
- 82) FLURE (J.L.) - SIREHEY (A.) "Traité de Gynécologie médico-chirurgicale. Sclérose des ovaires (337-355).
Paris Librairie Octave Doin, 1928.
- 82 bis) FAUVET (E.) "Über das grosse Ovarium."
Archiv für Gynäk. 168 : 414, 1939.

- 83) FEHER (L.) - GYORY (G.) - LASZLO (J.)
 "Hyperthecosis ovarii (Stein-Leventhal syndrome)."
 Wien. klin. Wchnschr. 350-355, 1957.
- 84) FEHER (L.) - GYORY (G.) - LESS - LASZLO (J.)
 "Gleichzeitiger Auftreten von pseudohermaphroditismus
 feminims und hyperthecosis ovarii bei Geschwistern."
 Ann. Endocrinol. 28 : 219-226, 1958
- 85) FERIN (J.) - DEVIS (R.)
 "Les effets de la gonadotrophine chorale chez la femme
 ovariectomisée."
 Ann. Endocrinol. 10 : 563, 1949.
- 86) FISCHER (R.H.) - RILEY (C.L.)
 "Pregnandiol excretion in a masculinizing syndrome."
 J. Clin. Endocrinol. & Met. 12 : 889, 1952.
- 87) FITZGERALD (J.A.) - CROSLEY (J.L.)
 "Clinical vagarity of the Stein-Leventhal ovary."
 New-York State J. Med. 55 : 1179-1955.
- 88) FLETCHER (R.F.) - BROWN (P.S.)
 "Gonadotrophin excretion and clinical features in
 secondary amenorrhea."
 Clinical Sci. 16 : 669-677, 1957.
- 89) FORCUE - MASSABEAU.
 "L'ovaire à petits kystes."
 Revue de Gynécol. & de chirurgie abdominale, 1910.
- 90) FORSTER (R.) - HERRMANN (W.) -
 "Über das syndrom Stein-Leventhal. Zur Differenzierung
 des hirsutismus."
 Helvet. med. acta, 21 : 471, 1954.
- 91) FOSS - HORNE - HERTIG.
 "The endometrium and sterility."
 Fertil. & Steril. 9 : 193, 1958.
- 92) FRAENKEL (L.) - "Thecoma and hyperthecosis ovarii."
 J. Clin. Endocrinol. & Met. 3 : 557-559, 1943.
- 93) FRANQUE (O.v.) "Beschreibung einiger seltener Eierstockpräparate."
 Zeitschrift für Geburtsh. u. Gynäk. 34 : 326-347, 1898.
- 94) FREYBERG (R.H.) - BARKER (T.S.) - NEWBURGH (L.H.) - COLLIER (F.A.)
 "Pituitary basophilism (Cushing's syndrome)."
 Arch. Intern. Med. 58 : 187, 1936.
- 95) GAARENSTROOM (J.H.) - DE JONGH (S.E.) - RAESI (F.J.A.)
 "Vorming van Follikelholten door testosteron in de
 ovaria von ratten met en zonder hypophyse."
 Nederl. Akademie van Wetenschappen, 53 : 71, 1944.
- 95 bis) GAARENSTROOM (J.H.) - DE JONGH (S.E.) "Contribution to the
 knowledge of the influences of gonadotrophin and sex
 hormones of rats." 1946.

- 109) GIGOVSKIJ (E.) "Zur Histopathologie des sogenannten kleincystischen Regeneration der ovarien (ovarite sclerokystique)."
Acta Gynaec. (Moscou) 1 : 28-32; 1930.
Berichte über die gesamte Gynäk. u. Geburt. 20 : 377, 1931.
- 110) GILBERT-DREYFUS.- "Hirsutisme féminin et virilisme pileaire."
Sem. Hop. Paris, 30 Avril 1951.
- 111) GOLD (J.J.) - FRANCK (R.)
"The borderline adrenogenital syndrome : an intermediate entity."
Am. J. Obst. & Gynec. 75 : 1034, 1958.
- 112) GOLDZIEHER (H.) "Physiologic effects of cortisone and A.C.T.H. in man.
Discussion de SARAGUE, LASON, POWER."
Recent Progr. in Horm. Research, VI : 370, 1951.
- 113) GOMEZ MAESTRO (D.V.)
Gonadotrophine et 17-cétostéroïdes.
Acta general (Madrid) 2 : 573, 1951.
- 114) GREENBLATT (R.B.) "Histologic changes in the ovary following gonadotropin administration."
Am. J. Obst. & Gynec. 42 : 983, 1941.
- 115) GREENBLATT (R.B.) "The syndrome of large, pale ovaries and its differentiation from adrenogenital syndrome and Cushing's disease."
Postgrad. Med. 9 : 492-500, 1951.
- 116) GREENBLATT (R.B.) "Cortisone in treatment of the hirsute woman."
Am. J. Obst. & Gynec. 66 : 700, 1953.
- 117) GREENBLATT (R.B.) "The adrenohypophysis and ovulation."
Fertil. & Steril. 8 : 537-546, 1957.
- 118) GREENBLATT (R.B.) "La maladie microcystique des ovaires."
Union med. du Canada, 87 : 655-665, 1958.
- 119) GREENBLATT (R.B.) BARFIELD (W.E.) - LAMPROS (C.P.)
"Cortisone in the treatment of infertility."
Fertil. & Steril. 7 : 203, 1956.
- 120) GREENBLATT (R.B.) - MANAUTOV (J.H.) - CLARK (S.L.) - ROSENBERG (A.P.)
"Suppression of adrenal cortical activity in treatment of menstrual disorders."
Metabolism, 7 : 25-39, 1958.
Excerpta Med. Endocrin. n° 1576, August 1958.
- 121) GREENBLATT (R.B.) - MARTINEZ - MANAUTOV (J.H.) - CLARK (S.L.) - ROSENBERG (A.P.) "The status of the suppression of adrenal cortical activity in the treatment of menstrual disorders."
Metabolism, 7 : 25, 1958.

- 122) GREENBLATT (R.B.) "Clinical Aspects of sexual abnormalities in man."
Recent Progr. in Horm. Research, XIV : 335-404, 1958.
- 123) GREENE (R.) "Androgens and pregnandiol excretion in hypertrichosis."
Lancet, 2 : 486-487, 1940.
- 124) GYÖRY (G.) - IASZLO (J.) - FEHER (L.)
"Vergleichende morphologische Untersuchungen über die sog.
Kleincystische Degeneration des Ovars und die polycystische
Ovar (hyperthecosis ovarii)."
Virchows Arch. 330, 384-390, 1957.
- 125) HAAS (R.L.) - RILEY (G.M.)
"Polycystic ovaries and amenorrhea. Laboratory and clinical
observations."
Obst. & Gynec. 5 : 657-668, 1955.
- 126) HAINES (H.) "Pathological anatomy of pre-carcinoma of the endometrium."
Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. & Obst. 28 : 49-56, 1958.
- 127) HALME (A.) - PEKKARINEN (A.) - TURUNEN (M.)
"On the excretion of noradrenalin, adrenalin, 17 OH and
17 KS during the post-operative stage."
Acta endocrinol. XXIV, Suppl. 32, 1957.
- 128) HALBLER. "Urinary excretion of 17-K.S. in ovarian failure.
IV.- During the climacteric and after artificial menopause."
J. Clin. Endocr. 1 : 777-781, 1941.
- 129) HEARD (R.D.H.) - BLIGH (E.G.) - McCANN - JELLINCK (P.H.) - O'DONNELL (V.J.)
RAO (B.G. - WEBB (J.L.)
"Biogenesis of sterols and steroid hormones."
Recent Progr. in Horm. Research, XII : 45, 1956.
(Laurentian Hormone Conference 1955)
- 130) HECHTER. "The nature and biogenesis of the adrenal secretory product."
Recent Progr. in Horm. Research, VI : 215, 1951.
- 131) HEIM (K.) "Zur Frage der Ovulation bei Amenorrhoe."
Zentralbl. Gynäk. 57 : 789-796, 1933.
- 132) HEIZER (H.) "Das Steinsche Syndrom."
Geburtsh. u. Frauenh. 2 : 167, 1953.
- 133) HERBUT (P.A.) "Gynecological and obstetrical pathology."
Ed. Lea Febiger 1953, Philadelphia. p. 446-449.
- 134) HEURTIN (M.) "Le syndrome de Stein-Leventhal. Etude critique."
Thèse, Lyon 1957.
- 135) HILL. "Ovaries secrete male hormone."
Endocrinology, 21 : 495, 1937.
- 136) HILL. "Endocrinology, 21 : 633, 1937."

- 137) HIRSCH. "Discussion of Stein."
Am. J. Obst. & Gynec. 50 : 385, 1945.
- 138) HOCHSAEDT (B.) - LANCER (G.)
"Röntgentherapie der Weiblicher Sterilität und menstruation Störungen : indikationsstellung."
Gynaecologia, 146 : 372-381, 1958.
- 139) HOLMEG (W.) "Der "normale Eierstock" nach stieve."
Zentralbl. Gynäk. 31 : 1202-1204, 1958.
- 140) HOLMER (A.J.H.) "Hirsutism in cyclic menstruating females."
Nederl. Tijdschr. genceesk. 94 : 958-965, 1950.
- 141) HOOFT (C.) - BODDAERT (J.) - van WINCKEL (H.) - VALCKE (J.)
"Un cas de syndrome adrenogénital avec présence de cellules sympathicotropes dans le hile des ovaires."
Ann. Endocrinol. 17 : 1, 1956.
- 142) HUIS IN'T VELD - DINGELANSE.
"Le métabolisme de la testostérone chez le sujet normal et chez les sujets atteints d'affections endocriniennes."
Sem. Hop. Paris, 28 : 417, 1952.
- 143) INGERSOLL (F.H.) "Differential diagnosis of Stein-Leventhal syndrome (Polycystic ovary syndrome)."
Progress in Gynecology, vol. III : 223-234, 1957,
Leigs & Sturgis, Ed.
- 144) JACKSON (R.L.) - DOCKERTY (H.B.)
"The Stein-Leventhal syndrome : analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma."
Am. J. obst. & gynec. 73 : 161, 1957.
- 145) JAILER (J.W.) - LOUCHART - CAHILL (G.F.)
"Adrenal virilism : diagnostic considerations and treatment."
J.A.M.A. 150 : 575-579, 1952.
- 146) JAILER (J.W.) - LOUCHART - CAHILL (G.F.)
"Adrenal virilism."
J. Clin. Invest. 31 : 880, 1952.
- 147) JAILER (J.W.) - GOLD (J.) - CAHILL (G.F.)
"Hirsutism as the only clinical manifestation of an adrenal adenoma. A case report."
Am. J. Obst. & Gynec. 67 : 201-205, 1944.
- 148) JAILER (J.W.)
Gynaecologia (Basel) 138 : 276, 1954.
- 149) JAILER (J.W.) - Van de WIELE (R.L.)
"Studies on hirsutism. I.- Urinary excretion of the neutral 17 K.S."
Gynaecologia (Basel) 138 : 18, 1954

- 150) JAILLER (J.W.) - Van de WIELE (R.L.)
Bruxelles Medical 12 : 571, 1955.
- 151) JAILLER (J.W.) - Van de WIELE (R.L.)
"The role of adrenal cortex in gynecology."
Progress in Gynecology, vol. III : 267-276,
Meigs & Sturgis ed. Grune & Stratton, 1957.
- 152) JAYLE (H.F.) - DECOURT (J.) - CRIEPI (O.) - BAULIEU (E.)
"Influence de la cortisone sur les différents stéroïdes
de sujets atteints d'hyperplasie congénitale de la
cortico-surrénale."
Ann. d'endocr. 14 : 78, 1953.
- 153) JAYLE (H.F.) - GUEGUEN (J.) - VALLIN (Y.) - VEYRIN - FORRIER (F.)
"Exploration dynamique du corps jaune après stimulation
par les gonadotrophines chorioniques."
Presse Méd. 64 : 1965-1968, 24 Nov. 1956.
- 154) JAYLE (H.F.) - SCHOLLER (R.) - HERON (H.) - CRIEPI (O.)
"Exploration biochimique de la fonction lutéale."
Académie de Médecine, 142 : 235, 25 Fév. 1958.
- 155) JEFFERIES (W. Mc K.) - WEIR (W.C.) - WEIR (D.R.) - FROUTY (R.L.)
"The use of cortisone and related steroids in infertility."
Fertility and Steril. 9 : 145-166, 1958.
- 156) JOHNSON (D.C.) "Ovarian androgens in parabiotic rats."
Endocrinology, 62 : 340-347, 1958.
- 157) JONES (I.C.) "Role of the adrenal cortex in reproduction."
Brit. Med. Bull. 11 : 157, 1955.
- 158) JONES (G.S.) - HOWARD (J.E.)
"The use of A.C.T.H. and cortisone therapy in obstetrics
and gynecology."
New-York State J. Med. 53 : 2463, 1953.
- 159) JONES (G.E.S.) - HOWARD (J.E.) - LANGFORD (H.)
"The use of cortisone in follicular phase disturbances."
Fertility and Sterility, 4 : 49-59, 1953.
- 160) JONES (H.W.) - JONES (G.E.S.)
"The gynecological aspects of adrenal hyperplasia and
allied disorders."
Am. J. Obst. & Gynec. 68 : 1330-, 1954.
- 161) DE JONGH - GAARENSTROOM.
Verslagen Ned. Akad. v. Wetenschap. Afd. Naturkunde.
LIII : 71, 1944.
- 162) KAPLAN (J.) "A study of the end results of the treatment of amenor-
rhea and sterility by radiation of 128 married women
over a period of twelve years."
Am. J. Obst. & Gynec. 34 : 420, 1937.

- 163) KAPRAS (A.) - PEARSON (O.H.) - WEST (C.D.) - GALLAGHER (T.F.)
"Steroid isolation studies in female hirsutism :
evidence of adrenocortical dysfunction."
J. Clin. Endocr. & Met. 14 : 777, 1954.
- 164) KAPRAS (A.) - PEARSON (O.H.) - WEST (C.D.) - GALLAGHER (T.F.)
"A study of "idiopathic hirsutism" ; a transitional
adrenal abnormality."
J. Clin. Endocr. & Met. 16 : 517, 1956.
- 165) KAPRAS (A.) - GALLAGHER (T.F.)
"Studies on steroid metabolism. XXVIII : the K.S.
pattern in normal females and the response to A.C.T.H."
J. Clin. Invest. 34 : 1566, 1955.
- 166) KEETTEL (W.C.) - BRADSHAW (J.T.) - STODDARD (F.J.)
"Observations on the polycystic ovary syndrome."
Am. J. Obst. & Gynec. 73 : 954, 1957.
- 167) KELLIE (A.E.) - SMITH (E.R.)
"Renal clearance of 17-oxy steroid conjugates found in
human peripheral plasma."
The Biochem. J. 1957, 66 : 490-493.
- 168) KENYON - GALLAGHER - PETERSON - DORRILLAN.
" Urinary excretion of androgenic and estrogenic substances
in certain endocrin states ; studies on hypogonadism,
gynecomastia and virilism."
J. Clin. Invest. 16 : 705-717, 1937.
- 169) KEEPLER (E.J.) - KENNEDY (R.L.J.) - DAVIS (A.C.) - WALTANN WALTERS
WILDER (R.L.)
"Suprarenocortical syndrome and pituitary basophilism."
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 9 : 169, 1934.
- 170) KINSELL (L.W.) - LISSER (H.)
"Adrenal cortical tumor causing hirsutism without other
evidence of virilization."
J. Clin. Endocr. & Met. 12 : 50, 1952.
- 171) KLEBS.
Handb. d. path. Anat. Bd 1, 1873.
- 172) KLINEFELTER (H.F.) JONES (G.M.S.)
"Amenorrhea due to polycystic ovaries (Stein-Leventhal
Syndrome)."
J. Clin. Endocr. & Met. 14 : 10, 1954. p. 1247.
- 173) KLOPPER (A.) - STRONG (J.A.) - COOK (L.R.)
"The excretion of pregnandiol and adrenocortical activity."
J. Endocrinol. 15 : 180-189, 1957.
- 174) KOEIS (Peter) "The excretion of 17-ketosteroids in idiopathic hirsutism."
J. Clin. Endocr. & Met. 9 : 795, 1949.

- 175) KRAUS (E.J.) "Zur Genese der Kleinzystische Degeneration."
Arch. für Gynäk. 152 : 383-414, 1933.
- 176) KRUHOLZ (K.H.) - WAIGAND (D.)
"Untersuchungen der Nebennierenrinne Funktion im
Verlauf des monatlichen cyclus der Frau."
Archiv Gynäk. 191 : 153-160, 1958.
- 177) KULLANDER (S.) "Experimental studies in the production of androgens
in ovarian tissue autotransplanted to the spleen of
sprayed rats."
Acta Endocrinol. 23 : 131, 1956.
- 178) KUPFERMAN (H.S.) - EPSTEIN (J.A.) - BLATT (L.H.G.) - STONE (A.)
"The diagnostic and therapeutic use of intravenous
estrogen in anovulation."
Fertil. & Steril. 9 : 26-36, 1958.
- 179) KYLE (L.H.) - O'DONOVAN (T.F.)
"Pituitary hypogonadism with adrenal androgen deficiency :
the effect of chorionic gonadotropin on 17-K.S. excretion."
J. Clin. Endocr. 10 : 330-338, 1950.
- 180) LAFFARGUE - GARES - LUSCAN - PORTIER.
"Syndrome de Stein-Leventhal d'origine congénitale pro-
bable guéri par résection cunéiforme des ovaires et
cortisone. Hyperplasie fonctionnelle du stroma ovarien."
Gyn. & Obst. (Bull. Féd. Soc.) 9 : 317, 1957.
- 181) LELIEVRE (G.) "Les méthodes de freinage médical et chirurgical des
surrénales dans le syndrome de Cushing."
Thèse, Paris, 1957.
- 182) LESCHER (F.G.) - ROBB - SMITH (A.H.)
"History of a case of carcinoma of the adrenal cortex with
Cushing's syndrome."
Proc. Roy. Soc. Med. 27 : 404, 1934.
- 183) LESSNOI (S.K.) "Die partielle Ovarialresektion bei Oligomenorrhoe und
Menorrhoe."
Arch. Gynäk. 135 : 250-255, 1929.
- 184) LEVENTHAL (L.L.)
Am. J. Obst. & Gynec. 41 : 516, 1941.
- 185) LEVENTHAL (L.L.) "The Stein-Leventhal syndrome."
Am. J. of Obst. and Gynec. 76 : 825-838, 1958.
- 186) LEVENTHAL (L.L.) - COHEN (M.R.)
"Bilateral polycystic ovaries. The Stein-Leventhal syndrome."
Am. J. Obst. and Gynec. 61 : 1034, 1951.
- 187) LIEBAGE (J.) "La prudence doit être la règle dans le diagnostic de
syndrome de Stein-Leventhal."
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. & Obst. 27 : 657-669, 1957.

- 188) LIPSCHUTZ (A.)
Steroid hormones and tumors, 217, 1953.
- 189) LISSER (H.) - TRAUT (H.F.)
"The Stein-Leventhal syndrome with report of a verified case."
Am. Pract. & Digest Treat. 5 : 968, 1954.
- 190) LOUCHART (J.)-DECOURT (J.)-TOURNEUR (R.)
"Action de la gonadotrophine chorionique sur la surrénale du rat normal, du rat castré, et du rat castré-hypophysectomisé."
C.R. Soc. Biol. 150 : 1737-1739, 1956.
- 191) MAC COGLIN (L.S.)
"Sterility and ovarian pathology."
Obst. & Gynec. 3 : 254, 1954.
- 192) MARSILEK. "Beitrag zur Differential diagnose des hirsutismus."
Arch. Gynäk. 188 : 443, 1957.
- 193) MASON (H.L.) - ENGSTROM (W.W.)
"The 17-ketosteroids : their origin, determination and significance."
Physiol. Rev. 30 : 321, 1950.
- 194) MAYER (H.) - HERVE (R.) - CACIENEN (X.)
"A propos du syndrome de Stein-Leventhal."
- 195) MAZIER (C.) - SPITZ.
"The therapeutic value of low-dosage irradiation of the pituitary gland and ovaries in functional menstrual disorders."
Am. J. Obst. & Gynec. 30 : 214-220, 1935.
- 196) MEAKER. "Ovarian resection for the relief of sterility."
Fertil. & Steril. 1 : 293, 1950.
- 197) MERIVALE (W.H.H.)
"The excretion of pregnandiol and 17-ketosteroids during the menstrual cycle in benign hirsutism."
J. Clin. Path. 4 : 78-84, 1951.
- 198) MILLER. "Handbuch der speziellen pathologische. Anatomie und Histologie : Eierstock."
Berlin 1937, Verlag Julius Springer, p. 55.
- 199) MIGEON (C.J.) "Hormone in blood."
Ciba Colloq. 1957, p. 260.
- 200) MIGEON (C.J.) - KELLER (A.R.) - HOLSTROM.
"D.H.A., androsterone and 17 OH levels in maternal and cord plasma in cases of vaginal delivery."
Bull. Johns Hopkins Hosp. 97, 415 (1955).

- 201) LIGEON (C.J.) - KELLER (A.R.) - LAWRENCE (B.) - SHEPARD (T.H.)
 "D.H.E.A. and androstérone levels in plasma. Effects of age, sex, day to day and diurnal variations."
 J. Endocr. & Met. 1957, 7 : 1051.
- 202) LIGEON (C.J.) - FLAHER (J.F.)
 "Neutral 17-ketosteroids in human plasma."
 Recent Progr. in Horm. Research, 9 : 235, 1954.
- 203) LIGEON (C.J.) - FLAHER (J.F.)
 "Method for 17-ketosteroids in human plasma."
 J. Clin. Endocr. & Met. 15 : 702, 1955.
- 204) MOORE (F.D.) "Endocrine changes after anesthesia, surgery, and unanesthetized trauma in man."
 Recent Progr. in Horm. Research, XIII : 511-582, 1957.
- 205) MORICARD (R.) "Discussion à propos de l'anatomie-pathologique du précancer de l'endomètre."
 Bull. Soc. Roy. Belge Gynec. & Obst. 28 : 57-70, 1958.
- 206) MORRIS (S. McL.) - SCULLY (R.E.)
 "Endocrine pathology of the ovary."
 St-Louis, the C.V. Mosby Company : 40-58, 1958.
- 207) NETTER (A.)
 C.R. Soc. Fr. Gyn. 21 : 84, 1951.
- 208) NETTER (A.) - HENRY (R.)
 "Etude hormonale de l'ovaire scléro-kystique, statistique commentée des cas personnels."
 Rapport Assises Fr^{ses} de Gynec. (Exp. Scient. Fse) p. 63
 Bordeaux, Mai 1953.
- 209) NETTER (A.) - HENRY (R.)
 Gynec. pratique, 4 : 221, 1953.
- 210) NETTER (A.) - MUSSET (R.)
 "Spanioménorrhée avec stérilité : guérison par intervention chirurgicale (syndrome dit de Stein-Leventhal ?)"
 Bull. Féd. soc. gynec. & obst. 6 : 396-401, 1954.
- 211) NETTER (A.) - HENRY (R.) - THEVENET - LUMEROSO - MASCHI.
 "La chromatographie des 17-cétostéroïdes dans 7 cas d'aménorrhée avec hyperandrogénie."
 Ann. Endocrinol. 15 : 559, 1954.
- 212) NETTER (A.) - LAMBERT - HENRY - THEVENET.
 "Les insuffisances menstruelles avec hyperandrogénie."
 Soc. Med. Hop. Paris n° 13-14, 1955, séances des 29 avril et 6 Mai 1955, p. 483.
- 213) NETTER (A.) - HENRY - LUMEROSO - ASCHELI - MASCHI.
 "Sur certaines formes inédites de l'hyperandrogénie féminine."
 Rev. franç. étud. clin. & biol. 1 : 323, 1956.

- 214) NETTER (A.) - LAMBERT - NETTER (A.) - LUMBROSO (P.) - MANTEL - FAURE.
"Aménorrhées ovarioplégiques (ménopause nemogène.)"
Ann. Endocrinol. 18 : 1014-1022, 1957.
- 215) NETTER (A.) - LAMBERT (A.)
"Comment définir le syndrome de Stein-Leventhal ?"
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. & Obst. 27 : 680-689, 1957.
- 216) NETTER (A.) - LAMBERT (A.) - HASKELES (M.)
"Syndrome de Stein-Leventhal à propos de 4 cas."
C.R. Soc. Frse Gynec. 3 : 127-135, 1958.
- 217) OERTEL (G.) - EIKNES (K.)
"Determination of D.H.E.A. in human plasma."
J. Biol. Chem. May 1958 : 543-549.
- 218) PALMER (J.P.) - WALDROP (G.M.) -
"Adrenal like tumor of the ovary (masculinovoblastoma).
Obst. & Gynec. 9 : 44, 1957.
- 219) PARKES (A.S.) "The adrenal gonad relationship."
Physiol. Rev. 25 : 203, 1945.
- 220) PARKES (A.S.) "Androgenic activity of the ovary."
Recent Progr. in Horm. Research, V : 101-114, 1950.
- 221) PASCHKIS, RAKOFF, CANTARON
"Clinical Endocrinology."
A. HOCKER. HARPER Book, 1954.
- 222) PATTERSON (J.) Mac PHEE.
"17-K.S.-excretion in adrenal virilism."
Brit. Med. J. 35, 39, 1942.
- 223) PAVLOV (E.B.) "Effect of the destruction of the central nervous
functions on the oestrus cycle and histological structure
of ovaries." (Texte russe.)
Probl. Endokr. 1 : 105-111, 1956.
- 224) PELLEGRINI "Correlations hirsutisme - insuffisance ovarienne."
Ann. Endocrinol. 16 : 548-557, 1955.
- 225) PEPIN (J.L.) - THIÉRIEN (B.) - LEMIEUX (G.) - VITYE (B.) - MEUNIER (P.)
OUELLET (C.) - GEMEST (J.)
"Le syndrome de Stein-Leventhal."
Union Méd. Canada, 86 : 168-173, 1957.
- 226) PERLOFF (W.H.) - CHANNICK (B.J.) - HADD (H.E.) - NODINE (J.H.)
"The Stein-Leventhal ovary : a manifestation of hyper-
adrenocorticism."
Fertil. & Steril. 9 : 247-255, 1958.
- 227) PESONEN (S.) - MIKKONEN (R.)
"Observation of the significance of D.H.I.A., androsté-
rone and étiocholanolone determination in the differential
diagnosis of certain adrenal and ovarian diseases."
Acta Endocrinol. 27 : 170-178, 1958.

- 228) PETERSON (R.E.) "Plasma corticosterone and hydrocortisone levels in man."
J. Clin. Endocrinol. & Met. 17 : 1150, 1957.
- 229) PHILLIP (E.) - STANGE (H.H.)
"Das polyzystische ovarium Stein-Leventhal syndrom."
Deutsche Med. Woch. 79 : 1519-1522, 1954.
- 230) PHILLIP (E.) - STANGE (H.H.)
"Ein Fall von adreno-genitalen syndrom mit grossen polycystischen ovarien und partiellen atresie der Scheide."
Acta endocrinol. 17 : 330-354, 1954
- 231) PHILLIP (E.) - STANGE (H.H.)
"Behandlung und behandlungserfolge beim Stein-Leventhal syndrom."
Med. Klin. 2120-2122, 1957.
- 232) PINCUS (G.) - TIEMANN (K.)
"The Stein-Leventhal syndrom."
The hormones, III : 856, 1955.
- 233) PLATE (W.P.) "Hirsutism in ovarian hyperthecosis."
Acta endocrinol. 8 : 17, 1951.
- 234) PLATE (W.P.) "The stimulating effect of chorionic gonadotrophin on the adrenal cortex."
Acta endocrinol. 11 : 119, 1952.
- 235) PLATE (W.P.) "Hyperthecosis ovarii."
Neder. T. Verlosk. 56 : 37-70, 1956.
Excerpta Med. X : 129, 1957.
- 236) PLATE (W.P.) "Résection partielle des ovaires."
Gynec. prat. 8 : 9-12, 1957.
- 237) PLATE (W.P.) "L'anatomie pathologique du syndrome de Stein-Leventhal."
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. & Obst. 27 : 671-679, 1957.
- 238) PLATE (W.P.) "The pathologic anatomy of the Stein-Leventhal syndrome."
Fertil. & Steril. 9 : 545-554. 1958.
- 239) PONSE (K.) "La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal."
Rapport IIIe Réunion des Endocr. Ligue Fse, Bruxelles, Juin 1955, Public. des Ann. Endocrinol. p. 89-138.
- 240) POOR (W.) - HOLLANDER (V.P.)
"Plasma cetosteroids studies in normal mice."
Endocrinology, 61-6 : 652-656, 1957.
- 241) RABINOWICZ (I.) "Le syndrome de Stein-Leventhal."
Thèse de Médecine, Genève, 1956.

- 242) REMOUCHAMPS (L.) - GHIJSBRECHT (P.F.)
"Considérations sur le syndrome de virilisation
d'origine ovarienne."
Ann. Endocrinol. 15 : 230, 1954.
- 243) REYCRAFT (J.L.) "Operative procedures for the treatment of sterility
and ovarian dysfunction."
Am. J. Obst. & Gynec. 57 : 1069-1076, 1949.
- 244) REYNOLDS (S.R.I.)
Am. J. Obst. & Gynec. 53 : 22, 1947.
- 245) REYNOLDS (S.R.I.) "Distorsion of the spiral artery in the ovary
associated with corpus hemorrhagicum cysts."
Endocrinology, 40 : 388-394, 1947.
- 246) REYNOLDS (S.R.I.) "Distortion of the spiral artery in the rabbit ovary
to changes in organization after stimulation by gonadotro-
phins ; effects of ovulation and luteinization."
Endocrinology, 40 : 381-387, 1947.
- 247) REYNOLDS (S.R.I.) "The vasculature of the ovary and ovarian function."
Recent Progr. in Horm. Research, V : 65-100, 1950.
- 248) RICCI (V.R.) - RAVIERA (H) - BULLOTTI (R.)
"The 17-C.S. concentration in the blood of healthy
women in the productive age period."
Arch. Neurologico Patol. Clin. 13 : 49-54, 1957.
- 249) ROBINSON (H.R.) "Surgical treatment of ovarian dysfunction."
Am. J. Obst. & Gynec. 30 : 18, 1935.
- 250) ROCA (D.Z.) "Obesidad e hipertrichosis."
Sem. Med. (Buenos Aires) 108 : 864-865, 1956.
- 251) RODDICK - GRUBBE. "Relation of ovarian stromal hyperplasia to
endometrial carcinoma."
Am. J. Obst. & Gynec. 73 : 843, 1957.
- 252) ROFFAN (M.C.) "Syndrome de Stein-Leventhal."
Bull. Fed. soc. gynec. & obst. 8 : 274, 1956.
- 253) ROTTINGHUIS Gynaecologia , 134 : 108, 1952.
- 254) RUBIN (I.C.) NOVAK (J.)
"Integrated gynecology." Vol. I. The Blackiston division
1956, p. 365.
- 255) ROTHSCHILD (E.) "Osteopetrotic mouse (Pituitary basophilism)."
Deutsches Arch. f. klin. Med. 175 : 640, 1933.
- 256) SALMON (U.J.) - GEIST (S.H.) - SALMON (A.A.)
"Excretion of pregnandiol in women with virilism."
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 47 : 279-280, 1941.

- 257) SALTER (W.T.) - CAHEN (R.L.) - SAPPINGTON (T.S.)
"Urinary 17-K.S. in metabolism. II.- Partition of gonadal and adrenocortical hormone derivatives of normal endocrine and cancerous patients."
J. Clin. Endocr. 6 : 52-77, 1946.
- 258) SANTOS RUIZ (A.) - GOMEZ MESTRO (D.V.) - BOILLA-LLEWISLA (J.)
"Gonadotrophines et 17-cétostéroïdes."
Arch. med. exper. 14, 131. 1951.
- 259) SAVARD (K.) "Etudes récentes sur la stéroïdogénèse dans les gonades humaines."
Exposés annuels de Bioch. Méd. MASSON, Paris, 1957, 219-229.
- 260) SCHNEIDER (G.T.) - MECHTEL (M.)
"Ovarian cortical stromal hyperplasia."
Obst. & Gynec. 8 : 713, 1956.
- 261) SCHOCKAERT (J.A.) "Considerations au sujet de 7 cas de syndrome de Stein-Leventhal-Cohen."
C.R. Soc. Fec Gynec. 25 : 402-409, 1955.
- 262) SCHWARTZ (O.H.) - YOUNG (C.C.)
"The structure and function of the cortex of the human ovary."
Am. J. Obst. & Gynec. 59 : 820-830, 1950.
- 263) SCOTT (R.B.) "Thickening of ovarian tunica : effect of its production artificially on ovulation in monkeys."
Fertil. & Steril. 44-56, vol. 7, 1956.
- 264) SEGALOFF (A.) "Luteotropic doses of chorionic gonadotropin in women."
J. Clin. Endocrinol. 11 : 936-944, 1951.
- 265) SEITZ (L.) "Über den Einfluss der inneren Sekretion auf Entwicklung und Erkrankung der weiblichen Sexualsphäre und über hormontherapie gynäkologischer Störungen."
Münchener Mediz. Wochenschrift. 4 : 133-136, 1930.
- 266) SERMENT (H.) - RUF (H.)
"A propos de 2 observations de polykystose ovarienne primitive."
Gynec. prat. Juin 1958.
- 267) SHAH (P.N.) "Human body hair. A quantitative study."
Am. J. Obst. & gynec. 73 : 1255, 1957.
- 268) SIEGLER (S.L.) "Treatment of sterility resulting from anovulatory menstruation."
Fertility and Sterility, 3 : 480, 1952.
- 269) SHIPPEL (S.) "The ovarian theca cell."
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 57 : 362, 1950,
" " " " 57 : 557, 1950,
" " " " 62 : 321, 1955.

- 270) SIEGLER "Fertility in Women." Philadelphia.
J.B. Lippincott Company, 1944.
- 271) SOFFER (L.J.) - GABRILOVIC (J.L.) - JAILER (J.W.) - JACOBS (M.D.)
"The virilizing syndrome in man."
Rec. Progr. in Horm. Res. V : 407-438, 1950.
- 272) SOHVAL (A.R.) - SOFFER (L.J.)
"The influence of cortisone and A.C.T.H. on urinary gonadotropin excretion."
J. Clin. Endocr. & Met. 11 : 677, 1951.
- 273) SOHVAL (A.R.) - WEINER (I.) - SOFFER (L.J.)
"Effect of surgical procedures on urinary gonadotropin excretion."
J. Clin. Endocr. & Met. 12 : 1053, 1952.
- 274) SOLOMON (S.) - Van de WIELE (R.) - LIEBERMAN (S.)
"Biosynthèse de l'ovaire."
J. Am. Chem. Soc. 78 : 5455, 1956.
- 275) SOILERS (S.C.) - LADWANN (P.W.)
"Pathogenesis of polycystic ovaries."
Am. J. Obst. & Gynec. 72 : 160-169, 1956.
- 276) SPEERT (H.) "Carcinoma of the endometrium in young women."
Surg. Gynec. & Obst. 88, 332, 1949.
- 277) SPRAGUE (R.G.) - LASON (H.L.) - POWER (M.H.)
"Physiologic effects of cortisone and A.C.T.H. in man."
Rec. Progr. in Horm. Res. VI : 359, 1951.
- 278) STAELLER. "Über Keimdrüsenanomalien bei primären Amenorrhoe."
Geburtsh. u. Frauenh. 17 : 205 & 370, 1957.
- 279) STAELLER (H.J.) "Über die gonadotropin Behandlung der ovarial insuffizienz."
Gynaecologia, 146:1-30, 1958.
- 280) STANGE (H.H.) "Zur Morphologie, Klinik und genese der grossen graven ovarien (Stein-Leventhal syndrom)."
Zeitschrift f. Geburt. & Gynäk. 148 : 16-82, 1957.
- 281) STANGE (H.H.) - SCHAUCKEL (K.W.)
"Die reaction polyzystischen ovarien (Stein-Leventhal syndrom) auf Verabfolgung gonadotroper Hormone."
Zeitschr. f. Geburt. u. Gynäk. 151 : 113-129, 1958.
- 282) STEIN (I.F.)
Surgery, Gynec. & Obst. 83, 1926.
- 283) STEIN (I.F.) - LEVENTHAL.
"Amenorrhoe associated with bilateral polycystic ovaries."
Am. J. Obst. & Gynec. 29, 181, 1935.

- 284) STEIN (I.F.) - COHEN (I.R.)
 "Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries, amenorrhea and sterility."
 Am. J. Obst. & Gynec. 38 : 465, 1939.
- 285) STEIN (I.F.)
 Mod. Clin. North. Am. 55, 1943.
- 286) STEIN (I.F.)
 Am. J. Obst. & Gynec. 50 : 385, 1945.
- 287) STEIN (I.F.) "The importance of bilateral polycystic ovaries in sterility."
 Conference on sterility & infertility. Transactions of the Am. Soc. for the study of sterility. III : 44, 1947.
- 288) STEIN (I.F.) - ELSON.
 "Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility . 20 years end results : 75 cases of bilateral polycystic ovaries."
 Am. J. Obst. & Gynec. 58 : 267, 1949.
- 289) STEIN (I.F.) "The management of bilateral polycystic ovaries."
 Fertil. & Steril. 6 : 189-205, 1955.
- 290) STEIN (I.F.)
 Inter. J. Fertility, 1/4, 1956.
- 291) STERNBERG (S.H.) "The morphology, androgenic function hyperplasia and tumors of the human ovarian hilus cells."
 Am. J. Path. 25 : 493, 1949.
- 292) STERNBERG (S.H.) - SEGALOFF (A.) - GASKILL (C.J.)
 "Influence of chorionic gonadotropin on human ovarian hilus cells (Leydig like cells).
 J. Clin. Endocrinol. & Met. 13 : 139-153, 1953.
- 293) STOKHUYZEN (A.W.)
 Verloskunde en Gynecology 50 : 335, 1950.
- 294) STOLTE (L.A.M.) - BAKKER (J.H.S.) - VERBOOI (E.)
 "The total and differential assay of excretion of 17 K.S. in women..."
 Gynecologia (Basel) 141 : 71-92, 1956.
- 295) STRONG (J...) - BROWN (J.B.) - IRUCH (J.) - DOUGLAS (L.) - KLOPPER (A.I. - LORAIN (J.A.)
 "Sex hormone excretion after bilateral adrenalectomy and oophorectomy in patients with mammary carcinoma."
 Lancet, 2 : 955, 1955.
- 296) STAN (W.G.A.) - STEPHENSON (G.E.)
 "Basophil adenoma of the pituitary body."
 Lancet, 1 : 372, 1935.

- 297) SWARTZ (D.P.) - JONES (G.M.S.)
"Progesterone in anovulatory uterine bleeding. Clinical observations."
Fertil. & Steril. 8 : 103-117, 1957.
- 298) TAYLOR (E.S.) - SNOW (R.H.)
"Adrenal virilism in the female child and adult."
Am. J. Obst. & Gynec. 67 : 1307, 1954.
- 299) TAYLOR (H.C.) "Vascular congestion and hyperemia."
Am. J. Obst. & Gynec. 57 : 637-654, 1949.
- 300) TAYLOR (H.C.) "A psychosomatic study of pelvic congestion."
Am. J. Obst. 67 : 1, 1952.
- 301) TEN BERGE (B.S.) "Viriliserende Eierstock-gezwollenen."
N.T.V.G. 31, 2040, 1953.
- 302) TIETZIE (K.) "Die sogenannte "klein-cystische Degeneration der ovarien."
Berichte über die Gesamte Gynäk. u. Geb. 34 : 1-8, 1937.
- 303) TROLLE (D.) "Experimental and clinical investigations on the prog-
nandiol excretion in human urine."
Acta Endocrinol. 19 : 217-232
19 : 363-372
19 : 373-385
20 : 57-62, 1955.
- 304) TURNER. "Bilateral microcystic degeneration of the ovaries and
masculinizing syndrome."
Am. J. Obst. & Gynec. 46 : 295-298, 1943.
- 305) TWOMBLY (G.H.) "Luteoma of the ovary."
Am. J. Obst. & Gynec. 51 : 832-841, 1946.
- 306) USIZILIA (H.) "Ovarian dysgerminoma associated with masculinization."
Cancer, 9 : 736-739, 1956.
- 307) Van de WIELE (R.) - JAILER (J.W.) - GOLD (J.J.) - LIEBERMANN (S.)
"Attempt at classification of types of hirsutism in
women by chromatographic analysis of the urinary 17 K.S."
J. Clin. End. & Met. 14, 776-777 (1954).
- 308) Van WAGENEN (G.) - MORSE (A.H.)
"Uterine and ovarian response to partial and subtotal
ovarian resection."
Endocrinology, 30 : 459-465, 1942.
- 309) VARA (P.) - NIEMLINEVA (K.)
"Small cystic degeneration of ovaries as an incidental
finding in gynecological laparotomies."
Acta Obst. & Gynec. Scandinav. 31 : 1-94, 1951.
- 310) VARA (P.) - NIEMLINEVA (K.)
Ann. Chir. & Gynaec. Fennia, 40 : 23, 1951.

311) VEIT - STOECKEL (SCHRÖDER)

"Handbuch der Gynäkologie." W. BERLINGER, C. CLAUBERG,
E.J. NAUS.
München Verlag von J.F. Bergmann, 1936, 262-264-297
(306-334).

312) de VERE (R.D.) - DEMPSTER (K.R.)

"A case of the Stein-Leventhal syndrome associated with
carcinoma of the endometrium."
J. Obst. & Gynec. Brit. Emp. 60 : 865, 1953.

313) VOLKMAN (K.) "Unsere Erfahrungen mit der ovarien resektion."
Zeitschr. Geburt. u. Gynäk. 91 : (121-133) 1927.

314) VORSTER (R.) "Die schweren gynäkologischen Blutungen im Buckfeld
der Bisexualität der Frau."
Zentralbl. f. Gynäk. 30 : 1171, 1958.

315) WEICHELBAUM (T.E.) - ELLMAN (R.)

"Study of potentially active adrenocortical steroids
in peripheral human plasma after various stresses."
J. Clin. Endocr. & Met. 17 : 1158-1167, 1957.

316) WEST (C.L.) - DAMAST (B.C.) - SARRO (S.D.) REARSON (O.H.)

"Conversion of testosterone to oestrogens in ovariecto-
mized and adrenalectomized human females."
J. Biol. Chem. 218 : 409, 1956.

317) WESTMAN (A.) "The histological structure of the ovary in cases of
virilism."

Acta Obst. Scandinav. 34 : 92-104, 1955.

318) WESTMAN (A.) "The influence of X irradiation on the hormonal
function of the ovary."

Acta endocrinol. 29 : 334-346, 1958.

319) WESTMAN (A.) "The incidence of spontaneous cure of secondary
amenorrhea."

Acta obst. & Gynec. Scandinav. 37 : 3 (261-269), 1958.

320) WILKINS (L.) "The diagnosis and treatment of endocrine disorders
in childhood and adolescence."

CHARLES C. THOMAS, publisher, Springfield, Illinois, U.S.A.
p. 273, 1950.

321) WILKINS (R.B.) - CARLSON (L.D.)

"Qualitative studies of neutral 17 K.S. in normale subjects."
J. Clin. Endocr. & Met. 12, 647, 1952.

322) WILKINS (J.)

J. Pediat. 41 : 860, 1952.

323) WILKINS (J.) "The suppression of androgen secretion by cortison in
a case of congenital adrenal hyperplasia."

Bull. Johns Hopkins Hosp. 86 : 249, 1950.

- 324) WILKINS (J.) "Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone."
J. Clin. Endocr. & Met. 11 : 1, 1951.
- 325) WILKINS (J.) "Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone I & II."
J. Clin. Endocr. & Met. 12 : 257, 1952
" " " 12 : 277, 1952.
- 326) WOLL (E.) - HERTIG (A.T.) - Van S. SMITH (G.) - JOHNSON (L.C.)
"The ovary in endometrial carcinoma, with notes on the morphological history of the aging ovary."
Am. J. Obst. & Gynec. 56 : 617-632, 1948.
- 327) ZANDER (J.) "17- α hydroxyprogesterone and Δ^4 -androsterone 3,17 dione im menschlichen ovarium."
Klin. Wschr. 35 : 1101, 1957.
- 328) ZANDER (J.) "Steroids in human ovary."
J. Biol. Chem. 232 : 117-122, 1958.
- 329) ZONDEK (B.) "Polyhormonal amenorrhea and polyhormonal haemorrhage."
HAREFVAH, 14 : 12, 1938.
- 330) ZONDEK (B.) - BURSTEIN (S.)
"The relationship of corticoid secretion to ovarian hormones in the guinea pig."
Endocrinology, 50 : 412, 1952.
- 331) ISBRUCH -
Zentralblatt für Gynäk. 1706, 1926.
- 332) KOSLUCK zit nach
Zentralbl. für Gynäk. 1732, 1913.
1279, 1914.
- 333) TAYLOR Jr. (C.H.) - MAULEY (P.) - ENGLE (E.T.)
"The morphological basis of ovarian function." The development of methods for quantitative measurement of specific ovarian tissues."
Studies on TESTES and OVARY EGGS and SPERM., Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, 1952 pp 140-155

.....

[illegible]





